

**Untersuchungen über die Wirkung
therapeutischer Dosen von Acth auf das Gesamteiweiß
des Serums, die Serum-Eiweißkörper
und den Haematokrit**

von
Walter Frank
aus Schwabach

Aus der I. Med. Klinik der Städt. Krankenanstalten

N ü r n b e r g

Vorstand: Prof.Dr.med. D. Jahn

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG
THERAPEUTISCHER DOSEN VON ACTH AUF DAS GESAMTEIWEISS
DES SERUMS, DIE SERUM-EIWEISSKÖRPER
UND DEN HAEMATOKRIT

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
E r l a n g e n

vorgelegt von
W a l t e r F r a n k
aus Schwabach

92 / 67

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.



Dekan : Professor Dr. E. Schreck
Referent : Professor Dr. D. Jahn
Korreferent : Professor Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung : 11. Januar 1961

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Einleitung	Seite 1
Problemstellung	2
Eigene Untersuchungen:	
Übersicht über die Versuchsanordnungen	5
Untersuchungsmethoden	6
Ergebnisse:	
Versuchsanordnung Nr. I	11
Versuchsanordnung Nr. II	16
Versuchsanordnung Nr. III	19
Versuchsanordnung Nr. IV	26
Versuchsanordnung Nr. IV A	35
Versuchsanordnung Nr. V	40
Versuchsanordnung Nr. V A	44
Diskussion	46
Zusammenfassung	53
Literaturverzeichnis	54

E I N L E I T U N G

Die erste grundlegende Veröffentlichung von HENCH, KENDALL et al. (1) am 13. April 1949 über die erfolgreiche Behandlung der rheumatischen Arthritis mit Cortison und ACTH bei 14 Patienten, in der auch eine Besserung bzw. Normalisierung pathologisch veränderter Serum-Eiweißspektren der betreffenden Patienten berichtet wurde, hat damals weltweites Aufsehen erregt. Seither ist in der ganzen Welt eine kaum mehr übersehbare Fülle von Publikationen erschienen, die sich mit den physiologischen, pharmakodynamischen und therapeutischen Wirkungen des ACTH befassen. Die Ergebnisse dieser Arbeiten haben in den vergangenen Jahren ein einigermaßen fest umrissenes Bild der Wirkungen von ACTH in den grundsätzlichen Fragen erbracht.

In speziellen Fragen ergeben sich jedoch noch teilweise erhebliche Meinungsverschiedenheiten, meist bedingt durch unterschiedliche Versuchsanordnungen; andere Probleme erscheinen noch nicht genügend untersucht.

Die vorliegende Arbeit bemüht sich um die Klärung einer dieser speziellen Fragen, nämlich ob bei verschiedenen Versuchsanordnungen und unter Anwendung der Varianzanalyse zur statistischen Sicherung der erhaltenen Ergebnisse eine Beeinflussung der Serum-Eiweißkörper durch therapeutische Dosen von ACTH nachzuweisen ist.

PROBLEMSTELLUNG

Die vorliegenden eigenen Untersuchungen wurden 1953 begonnen unter dem Eindruck der Veröffentlichungen von HENCH, KENDALL et al. (1), BONGIOVANNI et al. (2), FARNSWORTH und RUPPENTHAL (3) sowie BERNFELD et al. (4), die u.a. erwähnten, daß abnorme Plasma-Proteinspektren unter ACTH- bzw. Cortison-Therapie bei Patienten mit Polyarthritiden, Lebercirrhosen, Nephrosen, Carcinomen, Hautkrankheiten etc. teilweise normalisiert oder gebessert wurden. Die einzelnen Autoren berichteten aber auch über widersprechende Ergebnisse, wonach die Serum-Eiweißkörper (SEK) bei gleicher Behandlung von gleichen Krankheitsgruppen teilweise sehr unterschiedliche Verhaltensweisen zeigten. Darauf wird später noch eingegangen.

Die eigenen Untersuchungen sollten deshalb über folgende Fragen Aufschluß geben:

- 1.) Treten unter therapeutischen Dosen von ACTH beim Menschen Veränderungen des Gesamt-Eiweißes (G.Ew.) des Serums auf ?
- 2.) Sind Veränderungen innerhalb der einzelnen Serum-eiweißfraktionen nachweisbar ?

Daraus ergaben sich dann die weiteren Fragen, nämlich:

- 3.) Welche Versuchsanordnungen machen es möglich Untersuchungsergebnisse zu erhalten, die die Annahme rechtfertigen, daß eine unmittelbare Beeinflussung der SEK durch die ACTH-Medikation vorliegt oder fehlt ?
- 4.) Welche zusätzlichen Untersuchungsmethoden sind erforderlich um evtl. Veränderungen der SEK unter der ACTH-Medikation zu objektivieren und wie können scheinbare Veränderungen der SEK infolge anderweitiger Wirkungen des ACTH erkannt werden ?
- 5.) Wie können bei den einzelnen Versuchsanordnungen und bei der zwangsläufig begrenzten Zahl von Versuchspersonen die jeweiligen Ergebnisse gesichert werden und wie können anderweitige Einflüsse ("Zufall", Spontanschwan-
kungen, Fehlerquellen bei den Laborbestimmungen etc.)

eliminiert werden ?

Zu den aufgeführten Fragen sind folgende Anmerkungen erforderlich:

Ad 1 u. 2) Aus klinischem Interesse wurden bewußt therapeutische Dosen von ACTH gewählt, da bei einem großen Teil der Patienten auf Grund ihrer Erkrankungen eine Indikation zur ACTH-Therapie bestand. Auf eine Vergleichsmöglichkeit mit den Ergebnissen von Tierversuchen verschiedener Autoren, die teilweise extrem hohe Dosen von ACTH gaben, mußte von Anfang an verzichtet werden, da vergleichbare Dosen bei Menschen ärztlich nicht zu verantworten waren.

Ad 3) Es wurden kurze Beobachtungszeiten gewählt, bei fast allen Untersuchungen erstreckte sich die ACTH-Behandlung über 4 Tage. Die Veröffentlichung von THORN und FORSHAM (5) über den Abfall der Eosinophilen nach ACTH-Gabe ("Thorn-Test") zeigte, daß therapeutische Dosen von ACTH in wenigen Stunden beträchtliche biologische Reaktionen auszulösen vermochten. Auch bewiesen die Veröffentlichungen über die negative Stickstoffbilanz unter ACTH von KOUNTZ et al. (6), LEVIN et al. (7) u.v.a., daß dieser Effekt innerhalb von 2 - 3 Tagen eintrat. Dies legte die Annahme nahe, daß, wenn überhaupt eine direkte Beeinflussung der Serum-Eiweißkörper durch ACTH erfolgt, der Effekt in kurzer Zeit sichtbar sein müßte. Diese Annahme wurde später bestätigt durch die Ergebnisse der Untersuchungen, die 1957 GROSSMAN et al. (8) und 1958 FLICK und STEINFELD (9) mit J-131-markiertem Human-Serumalbumin durchführten, worauf später noch eingegangen wird. Die von anderen Autoren beschriebenen Besserungen der Serum-Eiweißspektren nach wochen- bis monatelanger Therapie mit ACTH, die der Besserung des Grundleidens parallel gingen, ließen annehmen, daß es sich dabei nicht um einen di-

rekten Einfluß des ACTH auf das Serum-Eiweiß handelte, sondern um eine sekundäre Reaktion als Ausdruck der günstigen Beeinflussung des Grundleidens.

Ad 4) Dieses Problem ergab sich, als bei zwei Versuchsanordnungen sich eine Verminderung des G.Ew. unter der ACTH-Medikation zeigte. Zur Klärung ob die Eiweißverminderung echt oder nur durch eine relative Hydraemie vorgetäuscht war, wurden deshalb parallele Bestimmungen der Haematokrit-Werte durchgeführt. Auf eine Abgrenzung von Rückwirkungen der ACTH-Gaben auf die Hypophyse und somit weiter auf inkretorische Drüsen, die den Eiweißstoffwechsel ebenfalls beeinflussen (Thyreoidea, Gonaden), mußte zwangsläufig verzichtet werden. Immerhin waren bei den kurzzeitigen ACTH-Gaben von maximal 4 Tagen wesentliche gegenregulatorische Effekte nicht zu erwarten.

Ad 5) Bei der begrenzten Zahl der Versuchspersonen wurden bei den einzelnen Versuchsanordnungen unter der ACTH-Medikation möglichst viele Kontrollen der Serum-Eiweißwerte vorgenommen; in den meisten Fällen wurden Doppelbestimmungen der Elektrophorese von ein und demselben Serum gemacht, um methodische Fehler oder anderweitige störende Einflüsse zu vermeiden oder zumindest möglichst gering zu halten. Schließlich wurden alle Ergebnisse nach den Methoden der Varianzanalyse untersucht.

E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

V e r s u c h s a n o r d n u n g e n

Bei den eigenen Untersuchungen wurden 5 verschiedene Versuchsanordnungen gewählt, die sich in der Dosis sowie der Art und Dauer der Applikation von ACTH unterscheiden, nämlich:

I.) 40 E. ACTH i.m. als einmalige Injektion.

Blutentnahme am nüchternen Patienten und Bestimmung von G.Ew. und Elektrophorese jeweils unmittelbar vor der Injektion von ACTH, sowie 4 Stunden post injekt. und 24 Stunden post injekt., die letztere Blutentnahme wieder am nüchternen Patienten.

II.) 4 Tage lang tgl. 40 E. ACTH i.m.

Bestimmung von G.Ew. und Elektrophorese unmittelbar vor der ersten ACTH-Injektion und am 5.Tag, also 24 Stunden nach Beendigung der Injektionen. Blutentnahmen jeweils morgens nüchtern.

III.) 4 Tage lang tgl. 2 x 20 E. ACTH i.m. (morgens und abends). Es wurden das G.Ew. und die Elektrophorese jeweils unmittelbar vor Beginn der Injektionen und am 2., 3., 4. und 5.Tag bestimmt. Blutentnahmen morgens nüchtern.

IV.) 4 Tage lang tgl. 20 E. ACTH i.v. als Dauertropf-Infusion. Bestimmung von G.Ew., Elektrophorese und Haematokrit jeweils unmittelbar vor Beginn der Infusionen und am 2., 3., 4. und 5. Tag. Blutentnahmen jeweils morgens nüchtern.

V.) 4 Tage lang tgl. 20 E. Depot-ACTH i.m.

Es wurden G.Ew. und Haematokrit unmittelbar vor Be-

ginn der Injektionen und am 2., 3., 4. und 5. Tag bestimmt. Blutentnahmen auch hier jeweils morgens nüchtern.

Weitere Einzelheiten, wie die Zahl der untersuchten Personen, die Art ihrer Krankheiten und besondere Gesichtspunkte bei der Durchführung der Untersuchungen, werden bei den nachstehenden Ergebnissen der einzelnen Versuchsanordnungen aufgeführt.

Als ACTH wurde bei den Versuchsanordnungen Nr. I - IV Acethropan "Hoechst" und bei der Versuchsanordnung Nr. V Depot-Acethropan "Hoechst" verwendet.

U n t e r s u c h u n g s m e t h o d e n

- 1.) Das Gesamt-Eiweiß des Serums wurde nach der Biuret-Methode (WEICHSELBAUM (10)) colorimetrisch bestimmt.
+) s.u.!
 - 2.) Die Serum-Eiweißkörper wurden mittels Papier-Elektrophorese nach GRASSMANN u. HANIG (11) bestimmt. +) s.u.!
Daten : Veronal-Natrium-Puffer mit p_H 8,6 nach MICHAELIS (12); Laufzeit 14 - 18 Stunden bei 90 Volt und 2 mA. Färbung mit Amidoschwarz 10 B ("Bayer"). Auswertung mit Zeiss Extinktionsmeßgerät.
 - 3.) Haematokrit-Bestimmung nach HEDIN (13).
Zur Gerinnungshemmung wurde Liquemin ("Roche") benutzt. Eigene Voruntersuchungen ergaben, daß 2 Tropfen Liquemin aus einer 12er Kanüle bei senkrecht nach unten ge-
-
- +) Die Bestimmung des Gesamt-Eiweißes und die elektrophoretischen Untersuchungen wurden im Chemischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg (Vorstand Oberchemierat Dr. K. Linhardt) durchgeführt.

haltener Spritze einem Volumen von 0,024 ccm entsprechen und genügen 5 ccm Blut zuverlässig ungerinnbar zu machen.

Die Änderung des Blutvolumens und auch des osmotischen Drucks - Liquemin hat einen ca. 1,6 mal höheren osmotischen Druck als das Blut (Mitteilung des wissenschaftlichen Labors der Firma Hoffmann - La Roche auf eine eigene Anfrage) - sind dabei so gering (etwa 1 : 200), daß sie vernachlässigt werden können, insbesondere nachdem die Methode bei allen Einzeluntersuchungen konstant blieb.

Es wurden zur Haematokrit-Bestimmung jeweils 5 ccm Blut aus der nicht gestauten Vene des Patienten entnommen u. in ein Röhrchen gespritzt, in das vorher in der oben angegebenen Weise bereits 2 Tropfen Liquemin gegeben worden waren. Mischung durch wiederholtes Kippen im Verlauf einer Minute.

4.) Statistische Auswertung der Ergebnisse :

Die statistischen Berechnungen erfolgten nach den üblichen Methoden, wobei die Lehrbücher von FISHER, R.A. (14) und SNEDECOR, G.W. (15) als Grundlagen dienten.

Zur Ermittlung der "Streuung" ($= s^2$) wurde die übliche Formel

$$s^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}$$

benützt. Da die Berechnungen mit einer Rechenmaschine durchgeführt werden konnten, wurde aus Gründen der Zweckmäßigkeit die Umwandlung der Formel in

$$s^2 = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1}$$

bevorzugt, um das ohnehin zeitraubende Rechenverfahren zu beschleunigen. Zum Verständnis des Rechenganges werden die einzelnen Stufen der Berechnungen einmal in der Tabelle Nr. IV A (Seite 37) der Haematokrit-Werte während der ACTH-Dauertropfinfusionen wiedergegeben. Bei allen anderen Tabellen wurde wegen des Raummangels und vor allem aus Gründen der Übersichtlichkeit darauf

verzichtet und nur die Rechenergebnisse mit den charakteristischen Werten aufgeführt, nämlich :

$\bar{x}$ = Mittelwert

s^2 = Streuung

s = Standardabweichung

$\frac{s}{\sqrt{n}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes.

Die Beurteilung der einzelnen Versuchsergebnisse hinsichtlich ihrer Signifikanz erfolgte mit den Methoden der Varianzanalyse. Es wurde dazu die Gesamtvarianz der jeweiligen Versuchsanordnung in die Tagesvarianz und Restvarianz zerlegt. Damit läßt sich der Streuungs-Quotient $F = \text{Tagesvarianz} / \text{Restvarianz}$ ermitteln, der eine von FISHER entdeckte Verteilung hat. Durch Aufsuchen des für F errechneten Wertes in den von FISHER herausgegebenen Tabellen der F -Verteilung läßt sich unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade ermitteln, ob seine Zufallswahrscheinlichkeit (P) unterhalb der Signifikanzgrenze liegt. Wenn das der Fall ist, so kann für die Tagesvarianz angenommen werden, daß sie in unserem konkreten Fall durch die Wirkung des verabreichten ACTH zustande gekommen ist.

Die Gesamtvarianz der jeweiligen Versuchsanordnung wurde nach der Formel

$$s^2_{\text{Ges.}} = \frac{SS(x^2) - \frac{(SSx)^2}{N}}{N - 1}$$

errechnet. Die Tagesvarianz nach der Formel

$$s^2_{\text{Tag}} = \frac{S\left(\frac{Sx}{n}\right)^2 - \frac{(SSx)^2}{N}}{n' - 1}.$$

Die Restvarianz ergibt sich aus der Subtraktion der quadratischen Tagesstreuung von der quadratischen Gesamtstreuung unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade.

Auch hier werden die einzelnen Stufen der Rechnung zum Verständnis einmal in der Tabelle Nr.IV A/2 der Hämatokrit-Werte bei ACTH-Dauertropfinfusionen (Seite 38) wiedergegeben. In allen anderen Tabellen werden nur die

charakteristischen Werte aus den Berechnungen aufgeführt, nämlich:

$s^2_{\text{Ges.}}$ = Gesamtstreuung

s^2_{Tag} = Tagesvarianz, sowie

s^2_{Rest} = Restvarianz. Ferner

F = "Fisher-Quotient", der sich aus der Division von Tagesvarianz/Restvarianz ergibt und schließlich

P = Zufallswahrscheinlichkeit des Ergebnisses in Prozent.

Als signifikant werden, wie allgemein üblich, Ergebnisse bezeichnet, bei denen P kleiner als 5 % ist.

Bei den Versuchsanordnungen Nr. IV, IV A und V wurde zusätzlich zur Klärung der Frage ab wann signifikante Änderungen des G.Ew. und des Haematokrits unter der ACTH-Medikation nachweisbar sind, der sogenannte "D-Vergleich" (Prüfung der Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte) zwischen den Mittelwerten vor den Injektionen und 24 sowie 48 Stunden danach durchgeführt.

Die gemeinsame Streuung wurde nach der Formel

$$s^2_{x_1, x_2} = \frac{S(x_1^2) - \bar{x}_1 S(x_1) + S(x_2^2) - \bar{x}_2 S(x_2)}{n_1 + n_2 - 2}$$

errechnet, die Standardabweichung der Mittelwertdifferenz (s_D) nach der Formel

$$s_D^2 = \frac{s^2_{x_1, x_2}}{n_1} + \frac{s^2_{x_1, x_2}}{n_2} ; \quad s_D = \sqrt{s_D^2}$$

und schließlich die Abweichung t nach der Formel

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_D}$$

Mit dem für t ermittelten Wert kann an Hand der Tabellen für die t -Verteilung nach "Student" die Zufallswahrscheinlichkeit P geprüft werden.

Die einzelnen Stufen dieser Berechnungen werden

einmal in der Tabelle IV A/3 (Seite 39) aufgeführt. In den beiden anderen Tabellen (IV f und V b) wird lediglich das errechnete Ergebnis für t und die dazu gehörige Zufallswahrscheinlichkeit (P) wiedergegeben.

ER G E B N I S S E

Versuchsanordnung Nr. I :

Einmalige Injektion von 40 E. ACTH i.m. mit Kontrollen des G.Ew. und der Elektrophorese vor der Injektion sowie nach 4 und 24 Stunden.

Die kurzzeitige Versuchsanordnung wurde gewählt um festzustellen, ob sich, analog der Wirkung von ACTH auf die Eosinophilen beim "Thorn-Test", auch Veränderungen des G.Ew. und der SEK feststellen lassen.

Die Untersuchungen wurden 1953 an 11 männlichen Patienten durchgeführt, die fast alle stark pathologische Veränderungen der SEK hatten, bis auf den Fall Nr. 1.

Im einzelnen lagen folgende Leiden vor:

Im Fall Nr. 1 (Schl.), 18 Jhr., eine vegetative Dystonie;

Nr. 2 (Alt.), 57 Jhr.,

Nr. 3 (Schm.), 58 Jhr.,

Nr. 4 (Spö.), 71 Jhr.,

Nr. 5 (Wer.), 56 Jhr. und

Nr. 6 (Klu.), 49 Jhr., jeweils ein Bronchial-Ca.;

Nr. 7 (Bre.), 62 Jhr., ein Magen-Ca.;

Nr. 8 (Erh.), 55 Jhr., eine chron. lymphat. Leukaemie;

Nr. 9 (Urb.), 61 Jhr., eine chron. Stauungshepatopathie infolge Herzinsuffizienz;

Nr.10 (Ame.), 71 Jhr., eine prim. chron. Polyarthrit;

Nr.11 (Kä.), 69 Jhr., Knochenmetastasen bei unbekanntem Primär-Tumor.

Die Versuchsanordnung umfaßt je 34 Bestimmungen des G.Ew. und der Elektrophorese.

Die Ergebnisse der einzelnen Blutuntersuchungen, die charakteristischen Werte der statistischen Berechnungen und

Ihr Gesamtergebnis sind in den Tabellen Nr. Ia - Id (Seite 13 - 15) zusammengefaßt wiedergegeben.

Das Ergebnis der Varianzanalyse zeigt, daß bezüglich der Veränderungen des G.Ew. und der SEK keine Signifikanz besteht, die die Annahme eines Einflusses der ACTH-Medikation rechtfertigen würde : Bei der vorliegenden Versuchsanordnung müßte bei einem signifikanten Einfluß der ACTH-Medikation, dessen Zufallswahrscheinlichkeit (P) geringer als 5 % wäre, der Fisher-Quotient (F) größer als 3,31 sein. Die Tabelle Id zeigt, daß alle erhaltenen Werte für F erheblich kleiner als 3,31 sind. Alle eingetretenen Änderungen des G.Ew. bzw. der SEK werden also überwiegend durch Spontanschwankungen bedingt oder liegen innerhalb der Fehlergrenzen der Laborbestimmungen.

Ergebnis : Eine einmalige Injektion von 40 E. ACTH i.m. läßt nach 4 Stunden und 24 Stunden keinen signifikanten Einfluß auf das G.Ew. und die SEK erkennen.

T a b e l l e I a

Versuchsanordnung Nr. I (40 E. ACTH i.m.)

1.) vor der Injektion:

Fall	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) Schl.	6,80	60,1	4,2	9,1	12,6	14,0
2.) Alt.	6,20	27,3	7,9	14,4	18,7	31,7
3.) Schm.	6,40	24,2	7,8	13,8	18,1	36,1
4.) Spö.	4,95	45,0	6,0	13,0	15,0	21,0
5.) Wer.	7,25	37,4	7,7	12,1	15,4	27,4
6.) Klu.	6,60	47,0	4,9	12,3	13,6	22,2
7.) Bre.	4,50	44,2	8,4	11,6	11,6	24,2
8.) Erh.	6,00	35,6	12,2	16,5	18,3	17,4
9.) Urb.	6,40	43,7	5,9	8,4	16,0	26,0
10.) Ame.	6,30	44,6	6,2	9,9	12,5	26,8
11.) Kä.a	6,40	55,9	5,9	9,3	10,2	18,7
b	6,20	43,4	7,2	9,6	18,1	21,7

Parameter

$\bar{x}$	6,17	42,37	7,025	11,67	15,01	23,93
s^2	0,5673	105,8827	4,2982	6,1827	8,5027	38,0245
s	0,7532	10,2899	2,0732	2,4865	2,9159	6,1664
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,2174	2,9704	0,6273	0,7178	0,8417	1,7801

T a b e l l e I b

Versuchsanordnung Nr. I (40 E. ACTH i.m.)

2.) 4 Stunden nach der Injektion:

Fall	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) Schl.	7,05	57,8	5,2	9,6	12,6	14,8
2.) Alt.	5,90	32,2	8,5	13,6	16,9	28,8
3.) Schm.	5,75	28,6	9,5	14,3	11,4	36,2
4.) Spö.	5,55	43,7	8,1	13,8	13,8	20,6
5.) Wer.	7,45	37,1	8,1	11,3	14,5	29,0
6.) Klu.	7,65	38,8	7,7	15,5	15,5	22,5
7.) Bre.	5,05	32,0	8,8	13,6	12,6	33,0
8.) Erh.	6,00	34,9	11,6	16,3	12,8	24,4
9.) Urb.	7,05	49,0	6,5	10,9	11,9	21,7
10.) Ame.	7,05	37,1	8,3	11,4	16,7	26,5
11.) Kä.	6,00	37,6	8,6	10,8	19,4	23,6

Parameter

$\bar{x}$	6,41	38,98	8,28	12,83	14,37	25,55
s^2	0,747	70,496	2,599	4,612	6,240	36,161
s	0,8643	8,3962	1,6121	2,1476	2,4980	6,0134
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,2606	2,5316	0,4861	0,6475	0,7532	1,8131

T a b e l l e I c

Versuchsanordnung Nr. I (40 E. ACTH i.m.)

3.) 24 Stunden nach der Injektion :

Fall	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) Schl.	6,50	57,5	7,2	10,5	9,8	15,0
2.) Alt.	6,60	24,8	8,9	15,8	17,7	32,8
3.) Schm.	6,20	22,6	7,8	13,0	11,3	45,3
4.) Spö.	5,65	36,4	9,1	14,5	16,4	23,6
5.) Wer.	7,25	38,9	6,3	10,3	15,9	28,6
6.) Klu.	7,45	42,8	7,1	15,5	15,5	19,1
7.) Bre.	4,95	40,0	10,0	13,3	13,3	23,4
8.) Erh.	6,40	39,7	9,9	14,5	14,5	21,4
9.) Urb.	6,90	43,6	5,1	11,5	14,1	25,7
10.) Ame.	7,05	40,2	9,0	8,2	13,9	28,7
11.) Kä.	5,90	50,5	4,4	11,0	13,2	20,9

Parameter

$\bar{x}$	6,44	39,73	7,71	12,55	14,15	23,86
s^2	0,548	98,458	3,545	5,933	5,141	66,097
s	0,7403	9,9226	1,8828	2,4358	2,2674	8,1300
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,2232	2,9918	0,5677	0,7344	0,6837	2,4513

T a b e l l e I d

Varianzanalyse

Parameter

$s^2_{\text{Ges.}}$	0,5973	88,7197	3,5630	5,5155	6,4236	44,4200
s^2_{Tag}	0,26	36,75	4,43	4,275	2,32	12,50
s^2_{Rest}	0,6190	92,0726	3,5071	5,5955	6,6884	46,4794
$\frac{T}{R} = F :$	0,4200	0,3991	1,2632	0,7640	0,3469	0,2689
$P :$	> 5 %	=	=	=	=	=

($P < 5 \%$ bei $F > 3,31$)

Versuchsanordnung Nr. II :

Injektion von tgl. 40 E. ACTH i.m. an 4 aufeinanderfolgenden Tagen mit Kontrollen vor Beginn und 24 Stunden nach Beendigung der Injektionen.

Nach dem negativen Ergebnis der kurzzeitigen Versuchsanordnung Nr. I, wurde jetzt ein Behandlungszeitraum von 4 Tagen gewählt. Wieder wurden, unter dem Eindruck der Veröffentlichung von HENCH, KENDALL et al. (1), Patienten mit stark pathologisch veränderten SEK als Versuchspersonen gewählt. Die Untersuchungen wurden 1953 an 6 männlichen Patienten durchgeführt, bei denen folgende Leiden vorlagen :

Im Fall Nr. 1 (We.), 56 Jhr. und

Nr. 2 (Kl.), 49 Jhr., ein Bronchial-Ca.;

Nr. 3 (Er.), 55 Jhr., eine chron. lymphat. Leukaemie;

Nr. 4 (Kä.), 69 Jhr., Knochenmetastasen bei unbekanntem Primär-Tumor;

Nr. 5 (Th.), 17 Jhr., eine akute Polyarthrititis rheumat. mit Myocarditis rheumat.;

Nr. 6 (Ri.), 77 Jhr., ein Magen-Ca.

Die Versuchsanordnung umfaßt je 14 Bestimmungen des G.Ew. u. der Elektrophorese.

Die Werte der einzelnen Blutuntersuchungen, die charakteristischen Werte der statistischen Berechnungen sowie ihr Gesamtergebnis sind in den Tabellen IIa - IIc (Seite 17 u. 18) zusammengefaßt wiedergegeben.

Das Ergebnis der Varianzanalyse zeigt, daß die Veränderungen des G.Ew. und der einzelnen SEK weit von der Signifikanzgrenze entfernt liegen. Bei der vorliegenden Versuchsanordnung müßte für eine Zufallswahrscheinlichkeit (P) von weniger als 5 % der Fisher-Quotient (F) größer als 4,75 sein, was in keinem Fall auch nur annähernd erreicht wird.

Ergebnis : Die Injektion von tgl. 40 E. ACTH i.m. an 4 aufeinanderfolgenden Tagen läßt keinen signifikanten Einfluß auf das G.Ew. und die SEK erkennen.

T a b e l l e II a

Versuchsanordnung Nr. II

(4 Tage lang tgl. 40 E. ACTH i.m.)

1.) vor der Injektion :

Fall	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) We.a	8,10	34,0	7,8	13,2	17,1	27,9
b	8,20	37,6	6,4	10,6	17,0	28,4
2.) Kl.	7,25	39,5	8,9	15,3	17,8	18,5
3.) Er.a	5,15	35,9	12,3	13,5	16,9	21,3
b	4,75	37,9	13,2	15,1	16,0	17,8
4.) Kä.	5,55	39,4	8,8	11,0	15,3	25,5
5.) Th.	6,20	38,3	6,5	14,3	15,6	25,3
6.) Ri.	5,45	39,4	8,3	12,9	15,2	24,2

Parameter

$\bar{x}$	6,33	37,75	9,025	13,24	16,36	23,61
s^2	1,8229	3,7629	6,2157	3,00	1,0714	16,19
s	1,3501	1,9398	2,4931	1,7321	1,0351	4,0237
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,4773	0,6858	0,8815	0,6124	0,3660	1,4226

T a b e l l e II b

Versuchsanordnung Nr. II

(4 Tage lang tgl. 40 E. ACTH i.m.)

2.) nach den Injektionen (5.Tag) :

Fall	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) We.	6,90	40,4	8,7	9,4	10,7	30,8
2.) Kl.	7,90	43,3	6,3	11,8	18,1	20,5
3.) Er.	5,15	34,4	11,9	14,9	14,9	23,9
4.) Kä.	5,55	33,3	9,4	11,5	20,8	25,0
5.) Th.	7,25	44,1	5,9	12,7	12,7	24,6
6.) Ri.	5,55	40,0	8,0	12,0	20,0	20,0

Parameter

$\bar{x}$	6,38	39,25	8,37	12,05	16,20	24,13
s^2	1,2460	20,1460	4,83	3,186	17,014	15,15
s	1,1162	4,4884	2,1977	1,7849	4,1248	3,8923
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,4557	1,8324	0,8972	0,7287	1,6839	1,5890

T a b e l l e II c

Varianzanalyse

Parameter

$s^2_{\text{Ges.}}$	1,4615	10,3685	5,3195	3,2131	6,9223	14,6163
s^2_{Tag}	0,0098	7,62	1,49	5,84	0,0893	0,9321
s^2_{Rest}	1,5825	10,5975	5,6387	2,9942	7,4917	15,7567
$\frac{T}{R} = F :$	0,0062	0,7190	0,2642	1,9504	0,0119	0,0592
$P :$	> 5 %	=	=	=	=	=

($P < 5 \%$ bei $F > 4,75$)

Versuchsanordnung Nr. III:

4 Tage lang tgl. 2 x 20 E. ACTH i.m. mit Kontrollen von G.Ew. und Elektrophorese vor der 1. Injektion und am 2., 3., 4. und 5. Tag.

Die Versuchsanordnung ist ähnlich der Versuchsanordnung Nr. II; jedoch wurde jetzt die gleiche Tagesdosis von ACTH in 2 Einzelinjektionen aufgeteilt, was sich aus der klinischen Empirie als wirkungsvoller erwiesen hatte. Die Zahl der Kontrollen wurde erhöht (von 2 auf 5) und dazu in jedem Fall eine Doppelbestimmung der Elektrophorese durchgeführt. (Vereinzelt waren auch schon bei den Versuchsanordnungen I und II Doppelbestimmungen durchgeführt worden). Sie sind in den Tabellen mit a und b gekennzeichnet. Die wesentlich erhöhte Zahl von Einzeluntersuchungen ermöglichte es die durch "Zufall" bedingten Schwankungen von G.Ew. und Elektrophorese besser zu erfassen, wodurch evtl. durch die ACTH-Medikation bedingte Veränderungen, wenn sie vorhanden waren, klarer zu Tage treten mußten.

Die Untersuchungen wurden 1953 an 14 männlichen Patienten durchgeführt, bei denen folgende Leiden vorlagen:

- Im Fall Nr. 1 (Kl.), 49 Jhr.,
Nr. 2 (Kn.), 63 Jhr.,
Nr. 3 (Gü.), 50 Jhr.,
Nr. 4 (He.), 58 Jhr. und
Nr. 5 (Lö.), 62 Jhr., jeweils ein Bronchial-Ca.;
Nr. 6 (Lo.), 55 Jhr. und
Nr. 7 (Sc.), 88 Jhr., jeweils ein Magen-Ca.;
Nr. 8 (Br.), 84 Jhr., ein Coecum-Ca.;
Nr. 9 (Kä.), 69 Jhr., Knochenmetastasen bei unbekanntem Primär-Tumor;
Nr.10 (Ul.), 71 Jhr., Lebermetastasen bei unbekanntem Primär-Tumor;
Nr.11 (Ko.), 58 Jhr., eine Lebercirrhose und eine chron. asthmatoide Emphysembronchitis;
Nr.12 (Wu.), 52 Jhr., eine chron. asthmatoide Emphysembronchitis;

Nr.13 (Pö.), 42 Jhr., eine prim. chron. Polyarthrititis;
Nr.14 (Wi.), 68 Jhr., eine Hepatitis epidemica.

Im Fall Nr. 7 und Nr. 13 konnte die zweite Kontrolle aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden. Der Patient Nr. 10 kam nach der 3. Kontrolle an einer Lungenembolie ad exitum. Da diese Fakten bei den statistischen Berechnungen berücksichtigt wurden, sind sie für das Gesamtergebnis bedeutungslos.

Die Versuchsanordnung umfaßt 66 Bestimmungen des G.Ew. und 132 der Elektrophorese.

Die Ergebnisse der einzelnen Blutuntersuchungen, die charakteristischen Werte der statistischen Berechnungen und ihr Gesamtergebnis sind in den Tabellen Nr. IIIa - IIIf (Seite 21 - 25) zusammengefaßt wiedergegeben.

Auch bei der vorliegenden Versuchsanordnung zeigt das Ergebnis der Varianzanalyse, daß keine signifikanten Veränderungen des G.Ew. und der SEK unter der ACTH-Medikation eingetreten sind : Alle für F erhaltenen Werte bleiben erheblich unter dem für eine Signifikanz erforderlichen Grenzwert, der hier für das G.Ew. 2,52 und für die SEK 2,44 beträgt.

Ergebnis : Die Injektion von tgl. 2 x 20 E. ACTH i.m. an 4 aufeinanderfolgenden Tagen läßt keinen signifikanten Einfluß auf das G.Ew. des Serums und die SEK erkennen.

T a b e l l e III a

Versuchsanordnung Nr. III

(4 Tage lang tgl. 2 x 20 E. ACTH i.m.)

1.) vor der Injektion :

Fall	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) Kl. a	7,55	41,6	4,8	12,8	21,6	19,2
b	-	37,9	4,5	13,6	19,7	24,3
2.) Kn. a	5,75	35,6	10,0	13,4	16,8	24,2
b	-	32,8	8,8	16,8	17,7	23,9
3.) Gü. a	6,20	35,7	11,1	13,1	14,7	25,4
b	-	35,7	10,2	13,6	15,1	25,4
4.) He. a	6,80	34,7	8,4	15,8	13,7	27,4
b	-	39,4	7,9	14,9	14,1	23,7
5.) Lö. a	5,35	30,4	9,6	16,1	16,5	27,4
b	-	31,0	10,4	14,9	15,5	28,2
6.) Lo. a	5,15	28,2	11,3	9,6	19,8	31,1
b	-	29,3	12,7	8,0	20,0	30,0
7.) Sc. a	4,00	29,7	9,6	14,0	15,7	31,0
b	-	24,6	10,5	14,1	16,6	34,2
8.) Br. a	7,45	50,3	6,7	11,0	14,7	17,3
b	-	49,7	5,4	10,7	14,1	20,1
9.) KB. a	5,65	35,6	6,7	11,5	14,4	31,8
b	-	35,4	6,2	13,3	18,6	26,5
10.) UL. a	8,10	36,2	8,0	10,6	18,6	26,6
b	-	31,1	8,2	9,3	21,6	29,8
11.) Ko. a	6,50	37,2	7,0	11,5	16,7	27,6
b	-	32,7	6,1	12,2	20,4	28,6
12.) Wu. a	6,80	49,5	4,2	11,4	11,4	23,5
b	-	48,3	4,1	11,0	12,2	24,4
13.) Pö. a	7,15	47,8	6,7	11,1	12,2	22,2
b	-	48,4	5,6	11,6	14,0	20,4
14.) Wi. a	6,40	40,9	5,4	9,4	11,4	32,9
b	-	42,3	7,1	7,7	10,9	32,0

Parameter

$\bar{x}$	6,35	37,57	7,76	12,25	16,02	26,39
s^2	1,2015	53,36	5,6633	5,5633	9,45	18,8196
s	1,0961	7,3048	2,3798	2,3587	3,0741	4,3382
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,2929	1,3805	0,4497	0,4458	0,5810	0,8198

T a b e l l e III b

Versuchsanordnung Nr. III

(4 Tage lang tgl. 2 x 20 E. ACTH i.m.)

2.) 1. Tag nach der Injektion:

Fall	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) Kl. a	7,25	45,1	6,1	10,4	17,1	21,3
b	-	41,1	6,0	10,2	22,2	20,5
2.) Kn. a	6,20	34,1	9,0	16,8	13,8	26,3
b	-	35,5	10,0	16,7	16,7	21,1
3.) Gü. a	6,70	37,6	9,5	13,2	13,7	26,0
b	-	36,8	10,0	13,0	17,3	22,9
4.) He. a	7,15	36,9	7,2	14,0	13,4	28,5
b	-	38,3	7,9	12,5	13,8	27,5
5.) Lö. a	6,35	31,7	10,4	15,5	17,6	24,8
b	-	28,4	10,1	14,0	18,1	29,4
6.) Lo. a	5,35	27,8	9,4	7,5	20,1	35,2
b	-	32,0	10,3	7,7	19,1	30,9
7.) Sc. a	entfällt					
b						
8.) Br. a	6,50	36,0	9,4	12,2	14,4	28,0
b	-	35,3	7,2	13,1	17,0	27,4
9.) Kä. a	6,20	35,0	7,7	11,2	15,4	30,7
b	-	32,9	7,3	13,1	16,8	29,9
10.) Ul. a	7,25	33,7	8,9	10,7	16,4	30,3
b	-	34,5	8,1	10,6	19,1	27,7
11.) Ko. a	7,45	30,4	7,3	10,9	15,2	36,2
b	-	33,8	6,8	9,5	15,5	34,4
12.) Wu. a	6,80	41,2	5,2	11,6	15,4	26,6
b	-	45,6	5,4	10,3	13,6	25,1
13.) Pö. a	entfällt					
b						
14.) Wi. a	6,00	38,2	7,1	8,2	10,6	35,9
b	-	36,5	7,7	9,4	10,4	36,0

Parameter

$\bar{x}$	6,60	35,77	8,08	11,76	15,45	28,44
s^2	0,3855	19,9691	2,53	6,5096	7,7713	22,2409
s	0,6209	4,4687	1,5906	2,5514	2,7877	4,7160
$\sqrt{n}$	0,1792	0,9122	0,3247	0,5208	0,5690	0,9626

T a b e l l e III c

Versuchsordnung Nr. III

(4 Tage lang tgl. 2 x 20 E. ACTH i.m.)

3.) nach 2 Tagen ACTH :

Fall	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) Kl. a	7,45	45,2	7,1	11,2	16,5	20,0
b	-	45,5	5,8	11,7	17,5	19,5
2.) Kn. a	5,90	37,1	9,9	13,4	14,9	24,7
b	-	39,1	9,9	13,6	15,6	21,8
3.) Gü. a	5,90	35,0	10,5	15,0	15,4	24,1
b	-	34,4	10,1	14,3	16,1	25,1
4.) He. a	6,90	41,8	7,8	13,6	13,2	23,6
b	-	39,3	7,6	14,3	14,3	24,5
5.) Lö. a	5,70	32,8	9,2	14,9	15,2	27,9
b	-	33,7	9,3	15,4	15,4	26,2
6.) Lo. a	4,65	28,7	11,0	8,6	20,1	31,6
b	-	29,7	11,2	7,8	20,7	30,6
7.) Sc. a	3,90	25,5	10,0	14,8	16,8	32,9
b	-	29,2	10,8	14,8	15,2	30,0
8.) Br. a	6,70	40,2	7,6	12,1	13,6	26,5
b	-	39,3	8,4	13,5	14,6	24,2
9.) Kä. a	6,80	38,4	6,2	14,4	15,8	25,2
b	-	40,4	6,1	14,1	16,2	23,2
10.) Ul. a	6,40	33,9	9,6	10,7	9,0	36,8
b	-	34,1	9,3	10,4	10,4	35,8
11.) Ko. a	7,05	40,9	7,6	12,1	15,7	23,7
b	-	39,3	5,0	10,0	17,1	28,6
12.) Wu. a	7,25	46,0	4,8	13,3	12,5	25,4
b	-	48,4	3,9	9,5	14,6	23,6
13.) Pö. a	6,70	49,6	6,0	11,2	13,8	19,4
b	-	45,5	6,6	10,6	15,1	22,2
14.) Wi. a	6,90	39,3	6,8	5,8	16,2	31,9
b	-	38,7	6,6	6,1	17,5	31,1

Parameter

$\bar{x}$	6,30	38,25	8,025	12,04	15,32	26,43
s^2	1,0192	37,0656	4,2595	7,2841	5,7359	21,7111
s	1,0096	6,0882	2,0639	2,6989	2,3950	4,6595
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,2698	1,1506	0,3900	0,5289	0,4526	0,8806

T a b e l l e III d

Versuchsanordnung Nr. III

(4 Tage lang tgl. 2 x 20 E. ACTH i.m.)

4.) nach 3 Tagen ACTH :

Fall		G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) Kl.	a	6,80	46,8	4,2	11,9	15,4	21,7
	b	-	52,0	4,5	11,5	16,0	16,0
2.) Kn.	a	5,65	35,4	8,8	15,1	15,9	24,8
	b	-	35,0	9,4	13,7	18,0	23,9
3.) Gü.	a	6,20	35,7	10,5	13,8	16,7	23,3
	b	-	34,9	10,1	12,4	16,0	26,6
4.) He.	a	6,90	40,7	8,5	12,1	13,1	25,6
	b	-	38,6	8,5	12,5	14,2	26,2
5.) Lö.	a	5,80	32,8	8,7	15,3	14,2	29,0
	b	-	34,6	9,3	14,0	15,6	26,5
6.) Lo.	a	5,15	25,3	11,0	6,8	20,6	36,3
	b	-	28,6	11,6	7,3	21,4	31,1
7.) Sc.	a	4,85	27,0	9,8	12,7	14,9	35,6
	b	-	26,0	9,5	14,2	17,2	33,1
8.) Br.	a	5,55	42,9	6,8	11,5	16,8	22,0
	b	-	43,2	5,4	10,8	17,6	23,0
9.) Kä.	a	5,05	36,1	7,5	12,8	15,8	27,8
	b	-	34,4	8,3	11,5	17,7	28,1
10.) Ul.	a	entfällt					
	b						
11.) Ko.	a	7,05	37,6	7,1	9,2	16,3	29,8
	b	-	36,2	6,1	11,7	18,4	27,6
12.) Wu.	a	6,60	45,3	5,5	10,0	14,9	24,3
	b	-	46,9	4,8	10,0	15,3	23,0
13.) Pö.	a	6,80	51,8	5,7	10,4	13,6	18,5
	b	-	47,4	6,2	11,7	14,3	20,4
14.) Wi.	a	6,00	43,0	6,0	8,1	9,6	33,3
	b	-	40,7	6,5	8,5	11,1	33,2

Parameter

$\bar{x}$	6,031	38,42	7,70	11,52	15,79	25,77
s^2	0,5750	55,0016	4,4812	5,1336	5,9624	50,7724
s	0,7583	7,4163	2,1169	2,2657	2,4418	7,1255
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,2103	1,4545	0,4152	0,4443	0,4789	1,3974

(4 Tage lang tgl. 2 x 20 E. ACTH i.m.)

5.) nach 4 Tagen ACTH :

Fall		G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) Kl.	a	6,40	38,9	5,8	12,6	16,5	26,2
	b	-	44,2	6,1	11,6	17,0	21,1
2.) Kn.	a	6,50	38,6	10,1	12,7	15,8	22,8
	b	-	36,1	10,3	13,4	14,4	25,8
3.) Gü.	a	6,40	32,1	11,0	14,4	17,7	24,8
	b	-	33,9	10,4	13,1	17,8	24,8
4.) He.	a	7,35	43,1	7,3	12,9	12,1	24,6
	b	-	39,9	7,7	13,7	14,0	24,7
5.) Lö.	a	5,70	33,6	9,3	15,1	11,2	30,8
	b	-	33,6	10,0	14,1	12,3	30,0
6.) Lo.	a	5,25	26,9	10,3	6,4	21,2	35,2
	b	-	30,2	10,1	6,7	20,1	32,9
7.) Sc.	a	4,75	31,9	10,5	13,8	15,2	28,6
	b	-	30,6	9,5	14,8	15,3	29,8
8.) Br.	a	6,00	41,7	5,9	11,9	17,9	22,6
	b	-	47,5	7,2	11,3	13,4	20,6
9.) Kä.	a	5,75	35,8	8,1	12,1	17,0	27,0
	b	-	33,4	6,9	12,5	19,4	27,8
10.) Ul.	a	entfällt					
	b						
11.) Ko.	a	7,90	38,7	6,7	11,1	10,2	33,3
	b	-	35,8	6,8	12,8	10,6	34,0
12.) Wu.	a	7,90	44,8	5,4	8,6	13,6	27,6
	b	-	47,1	5,1	10,6	14,1	23,1
13.) Pö.	a	7,15	46,8	5,6	13,5	13,9	20,2
	b	-	45,5	5,9	13,7	14,1	20,8
14.) Wi.	a	5,70	40,0	6,7	9,6	12,6	31,1
	b	-	38,3	7,8	9,4	10,9	33,6
Parameter							
$\bar{x}$		6,365	38,04	7,94	12,02	14,93	27,07
s^2		0,9633	33,6504	3,7504	5,2632	8,8832	20,8520
s		0,9815	5,8009	1,9366	2,2942	2,9805	4,5664
$\frac{s}{\bar{x}}$		0,2722	1,1377	0,3798	0,4499	0,5845	0,8955

T a b e l l e III f

Varianzanalyse

Parameter						
$s^2_{\text{Ges.}}$	0,8252	39,634	4,051	5,7956	6,8369	26,5074
s^2_{Tag}	0,5175	28,6725	0,7175	2,125	3,1425	25,625
s^2_{Rest}	0,8454	40,2920	4,1874	5,9569	7,7945	26,7439
$\frac{T}{R} = F$	0,6121	0,7116	0,1713	0,3567	0,4032	0,9582
P	> 5 %	=	=	=	=	=

($P < 5 \%$ bei $F > 2,52$ für G.Ew. und bei $F > 2,44$ für SEK)

Versuchsanordnung Nr. IV:

4 Tage lang tgl. 20 E. ACTH als Dauertropfinfusion i.v. (20 E. ACTH in 1000 ccm 5 %iger Glukoselösung, Infusionsdauer ca. 8 Stunden). Kontrollen des G.Ew. und der Elektrophorese vor Beginn der Infusionen und am 2., 3., 4. und 5. Tag. Wie bei der Versuchsanordnung Nr. III wurden in allen Einzelfällen Doppelbestimmungen der Elektrophorese vorgenommen, die in den Tabellen jeweils mit a und b gekennzeichnet sind.

Die Untersuchungen wurden 1953/54 an 13 männlichen Patienten durchgeführt. Bei den Fällen Nr.1 und 7 (Hei.) handelt es sich um den gleichen Patienten, der in einem Abstand von 6 Wochen zweimal untersucht wurde; das Gleiche gilt für die Fälle Nr. 2 und 9 (Med.). Insgesamt wurden also 15 Untersuchungen durchgeführt.

Im einzelnen lagen folgende Leiden vor:

- Im Fall Nr. 1 (Hei.), 53 Jhr., ein Asthma bronchiale;
Nr. 2 (Med.), 70 Jhr., eine asthmatoide Emphysembronchitis;
Nr. 3 (Hen.), 58 Jhr., ein Bronchial-Ca.;
Nr. 4 (Ar.), 50 Jhr., eine Spondylosis deformans;
Nr. 5 (Ku.), 59 Jhr., eine Stumpfgastritis n. Magenresektion;
Nr. 6 (Fl.), 54 Jhr., ein Zustand nach cerebralem Insult;
Nr. 8 (Tr.), 31 Jhr., eine Lymphadenose;
Nr.10 (Ho.), 44 Jhr., eine vegetative Dystonie;
Nr.11 (Ma.), 47 Jhr., eine verrucöse Gastritis;
Nr.12 (Wo.), 34 Jhr., ein Asthma bronchiale;
Nr.13 (Be.), 48 Jhr., eine primär chron. Polyarthrit;
Nr.14 (Her.), 59 Jhr., ein Zustand nach Bronchopneumonie;
Nr.15 (Gr.), 24 Jhr., eine allergische Encephalomyelitis.

Die Versuchsanordnung umfaßt 75 Bestimmungen des G.Ew. und 150 Elektrophorese-Untersuchungen.

Die Ergebnisse der einzelnen Blutuntersuchungen, die charakteristischen Werte der statistischen Berechnungen und ihr Gesamtergebnis sind in den Tabellen IVa - IVf (Seite 29 bis 34) zusammengefaßt wiedergegeben.

Im Gegensatz zu den vorhergegangenen bringt diese Versuchsanordnung ein teilweise positives Ergebnis :

Es findet sich eine signifikante Verminderung des G.Ew. im Verlauf der ACTH-Medikation. Die Varianzanalyse ergibt für das G.Ew. einen Fisher-Quotienten von $F = 3,37$, der deutlich höher liegt als der Grenzwert von 2,50, dem bei der vorliegenden Versuchsanordnung eine Zufallswahrscheinlichkeit von $P = 5 \%$ entspricht. Er nähert sich bereits der Grenze für $P = 1 \%$, dem ein F von 3,60 entsprechen würde.

Dagegen lassen die SEK keine signifikante Änderung erkennen. Alle für F bei den einzelnen Fraktionen erhaltenen Werte bleiben weit unter dem für eine Signifikanz erforderlichen Grenzwert, der hier (bei $P = 5 \%$) 2,43 beträgt.

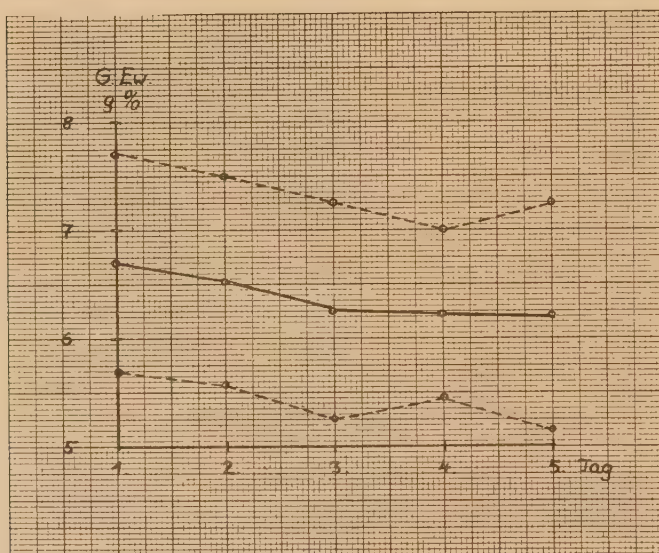
Zur Frage des zeitlichen Eintrittes einer signifikanten Verminderung des G.Ew. unter den ACTH-Dauertropfinfusionen :

Nach den Tabellen der t-Verteilung muß bei den Freiheitsgraden der vorliegenden Versuchsanordnung ($=28$) für eine signifikante Differenz zweier Mittelwerte mit einer Zufallswahrscheinlichkeit (P) von weniger als 5 % die Abweichung t größer als 2,048 sein.

Die rechnerische Überprüfung der Mittelwertdifferenz vor Beginn der ACTH-Therapie ($\bar{x}_1$) und 24 Stunden danach ($\bar{x}_2$) ergibt für t einen Wert von 0,8334. Eine Signifikanz liegt also nicht vor. Der "D-Vergleich" der Mittelwerte vor Beginn der ACTH-Therapie ($\bar{x}_1$) und 48 Stunden danach ($\bar{x}_3$) ergibt für t einen Wert von 2,5714. Er ist gegenüber dem Grenzwert (2,048) signifikant und liegt sogar über $t = 2,467$, d.h. seine Zufallswahrscheinlichkeit ist geringer als 2 %.

Ergebnis : tgl. 20 E. ACTH als Dauertropf-Infusion i.v. an 4 aufeinanderfolgenden Tagen bewirken eine signifikante Verminderung des G.Ew., die 48 Stunden nach Beginn der Therapie eintritt. Dagegen ist kein signifikanter Einfluß auf die SEK zu erkennen.

Die Verminderung des G.Ew. unter den ACTH-Dauertropf-
infusionen ist nachstehend graphisch wiedergegeben. Die mitt-
lere kräftige Linie zeigt die Mittelwerte ($\bar{x}$). Die beiden ge-
strichelten Linien entsprechen der doppelten Standardabwei-
chung ($\pm 2s$), innerhalb der die Einzelwerte sämtlicher Ver-
suchspersonen liegen.



T a b e l l e I V a

Versuchsordnung Nr. IV

(ACTH-Dauertropfinfusion i.v., 4 Tage lang je 20 E.)

1.) vor der Infusion :

Fall	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) Hei. a	6,50	47,5	5,6	11,7	14,8	20,4
b	-	45,4	6,1	11,3	16,3	20,9
2.) Med. a	6,35	47,5	4,9	10,3	13,0	24,3
b	-	50,7	5,4	10,6	12,3	21,0
3.) Hen. a	7,20	30,0	7,6	16,2	15,8	30,4
b	-	31,5	7,3	15,7	15,3	30,2
4.) Ar. a	7,05	57,1	5,2	7,9	11,4	18,4
b	-	54,3	4,7	8,3	12,2	20,5
5.) Ku. a	6,10	52,6	5,1	11,3	13,1	17,9
b	-	53,4	4,6	11,0	13,2	17,8
6.) Fl. a	6,10	47,9	7,6	12,2	13,2	19,1
b	-	44,3	6,5	13,9	13,9	21,4
7.) Hei. a	7,50	54,2	4,8	9,6	14,4	17,0
b	-	54,7	4,4	9,9	13,6	17,4
8.) Tr. a	7,15	55,4	6,1	11,4	14,1	13,0
b	-	56,0	5,9	12,2	12,3	13,6
9.) Med. a	7,15	50,0	5,7	10,8	16,0	17,5
b	-	50,2	5,9	11,8	14,9	17,2
10.) Ho. a	5,75	55,3	5,5	9,5	13,5	16,2
b	-	53,8	5,4	9,7	13,9	17,2
11.) Ma. a	6,85	53,2	5,7	9,5	13,9	17,7
b	-	53,2	5,9	11,4	14,5	15,0
12.) Wo. a	7,15	54,3	7,3	9,1	12,8	16,5
b	-	54,7	7,4	9,0	13,7	15,2
13.) Be. a	6,75	36,9	7,7	15,0	15,5	24,9
b	-	38,6	6,6	15,8	17,4	21,6
14.) Her. a	6,50	47,8	6,3	13,0	13,5	19,4
b	-	47,9	6,7	12,3	13,4	19,7
15.) Gr. a	6,50	44,3	8,4	11,9	14,2	21,2
b	-	47,7	8,0	12,9	11,5	19,9

Parameter

$\bar{x}$	6,7067	49,0133	6,1433	11,5067	13,92	19,4167
s^2	0,2507	49,9803	1,2190	2,86	1,9810	16,3248
s	0,5007	7,0697	1,1041	1,6912	1,4075	4,0404
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,1293	1,3090	0,2016	0,3088	0,2570	0,7377

T a b e l l e I V b

Versuchsanordnung Nr. IV

(ACTH-Dauertropfinfusion i.v., 4 Tage lang je 20 E.)

2.) nach 1 Tag ACTH :

Fall	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) Hei.a	6,40	47,9	6,4	11,9	14,6	19,2
b	-	46,1	6,4	11,9	14,9	20,7
2.) Med.a	6,00	48,5	6,0	11,6	13,9	20,0
b	-	47,9	5,5	10,3	12,8	23,5
3.) Hen.a	7,40	31,7	8,3	13,5	12,2	34,3
b	-	31,7	7,3	15,3	11,8	33,9
4.) Ar. a	6,70	55,7	5,7	7,9	12,3	18,4
b	-	54,0	5,7	8,8	12,7	18,8
5.) Ku. a	6,25	48,0	4,8	11,7	13,3	22,2
b	-	50,0	5,0	10,8	14,0	20,2
6.) Fl. a	6,05	42,5	7,8	14,7	16,4	18,6
b	-	44,8	6,8	14,4	14,0	20,0
7.) Hei.a	7,15	50,6	5,1	10,3	14,7	19,3
b	-	51,4	4,7	11,2	13,9	18,8
8.) Tr. a	6,75	57,3	5,8	9,7	11,1	16,0
b	-	57,5	4,1	9,1	11,6	17,7
9.) Med.a	5,95	44,5	6,2	11,1	15,9	22,3
b	-	43,6	5,4	12,9	14,3	23,8
10.) Ho. a	6,50	58,2	6,1	8,6	12,9	14,2
b	-	57,8	5,8	8,3	15,1	13,0
11.) Ma. a	6,50	48,7	6,7	14,0	13,3	17,3
b	-	49,6	6,4	11,0	14,9	18,1
12.) Wo. a	7,50	54,0	5,8	9,6	14,9	17,7
b	-	54,5	6,5	9,1	13,0	16,9
13.) Be. a	6,75	36,6	8,5	13,1	17,6	24,2
b	-	35,6	7,6	15,8	18,0	23,0
14.) Her.a	6,15	49,6	6,2	11,4	13,8	19,0
b	-	44,6	7,1	11,7	14,6	22,0
15.) Gr. a	6,40	48,4	6,8	11,6	13,2	20,0
b	-	49,1	7,9	11,5	13,6	17,9

Parameter

$\bar{x}$	6,5633	48,0133	6,28	11,4267	13,9767	20,3667
s^2	0,2357	51,1134	1,1569	4,4055	2,6059	20,8734
s	0,4855	7,1494	1,0756	2,0989	1,6143	4,5687
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,1254	1,3053	0,1964	0,3832	0,2947	0,8341

T a b e l l e I V c

Versuchsanordnung Nr. IV

(ACTH-Dauertropfinfusion i.v., 4 Tage lang je 20 E.)

3.) nach 2 Tagen ACTH :

Fall	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) Hei.a	6,35	45,7	6,1	13,6	15,4	19,2
b	-	41,3	5,3	13,6	17,5	22,3
2.) Med.a	6,10	47,7	4,9	10,6	14,3	22,5
b	-	51,3	4,7	10,9	12,4	20,7
3.) Hen.a	6,50	32,4	9,3	15,0	15,0	28,3
b	-	32,1	9,1	16,7	14,5	27,6
4.) Ar. a	6,40	54,7	5,8	9,6	10,6	19,3
b	-	53,6	5,5	9,1	11,4	20,4
5.) Ku. a	5,45	54,9	5,4	9,9	12,6	17,2
b	-	53,8	5,4	11,6	12,9	16,3
6.) Fl. a	5,65	45,0	9,0	11,8	13,8	20,4
b	-	45,7	6,1	13,5	13,5	21,2
7.) Hei.a	5,65	54,7	5,5	8,7	14,5	16,6
b	-	53,0	4,7	10,0	14,1	18,2
8.) Tr. a	6,05	60,5	4,6	8,5	10,1	16,3
b	-	61,5	4,9	8,9	10,1	14,5
9.) Med.a	5,95	51,5	5,8	11,1	12,3	19,3
b	-	52,7	6,3	10,5	12,1	18,4
10.) Ho. a	6,35	50,0	6,7	10,7	12,6	20,0
b	-	50,0	5,9	8,5	14,4	21,2
11.) Ma. a	7,15	54,0	7,2	11,0	14,9	14,9
b	-	54,3	6,4	10,6	13,5	15,2
12.) Wo. a	7,15	57,0	6,1	9,4	10,7	16,8
b	-	56,3	5,6	8,4	12,4	17,3
13.) Be. a	6,50	38,6	6,8	16,5	16,5	21,6
b	-	37,9	7,9	15,7	17,1	21,4
14.) Her.a	5,95	46,6	6,4	11,4	14,6	21,0
b	-	46,3	5,8	11,7	15,8	20,4
15.) Gr. a	6,40	46,7	8,3	10,6	14,2	20,2
b	-	46,9	5,5	13,0	14,2	20,4

Parameter

$\bar{x}$	6,24	49,2233	6,2333	11,37	13,6033	19,6367
s^2	0,2443	53,7466	1,3721	5,5959	3,7155	10,1667
s	0,4943	7,3312	1,1714	2,3656	1,9276	3,1885
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,1276	1,3385	0,2139	0,4319	0,3519	0,5821

T a b e l l e IV d

Versuchsanordnung Nr. IV

(ACTH-Dauertropfinfusionen i.v., 4 Tage lang je 20 E.)

4.) nach 3 Tagen ACTH :

Fall	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) Hei.a	6,35	47,9	5,5	12,1	14,5	20,0
b	-	47,2	6,1	12,1	15,9	18,7
2.) Med.a	6,00	50,3	4,1	9,5	12,7	23,4
b	-	52,8	4,6	10,4	11,0	21,2
3.) Hen.a	6,40	32,8	7,7	13,7	14,2	31,6
b	-	34,1	8,5	13,8	13,3	30,3
4.) Ar. a	6,60	57,0	5,4	8,8	11,7	17,1
b	-	54,3	4,9	10,7	12,1	18,0
5.) Ku. a	5,65	50,2	7,1	10,9	11,9	19,9
b	-	49,0	6,5	10,6	13,5	20,4
6.) Fl. a	6,40	42,7	8,0	14,8	14,3	20,2
b	-	45,1	7,0	14,1	13,6	20,2
7.) Hei.a	7,15	52,4	6,1	10,9	13,3	17,3
b	-	54,9	6,6	10,6	11,2	16,7
8.) Tr. a	6,50	58,5	6,3	10,4	10,4	14,4
b	-	58,9	5,5	11,0	11,1	13,5
9.) Med.a	5,75	46,0	6,5	11,2	16,8	19,5
b	-	45,0	6,4	9,8	14,2	24,6
10.) Ho. a	6,25	54,3	6,3	9,2	13,5	16,7
b	-	55,2	6,7	10,9	13,8	13,4
11.) Ma. a	5,60	48,0	6,0	10,7	17,3	18,0
b	-	46,7	7,3	10,7	18,0	17,3
12.) Wo. a	6,15	54,3	5,6	8,4	12,4	19,3
b	-	53,5	6,1	9,1	12,6	18,7
13.) Be. a	6,15	36,0	8,7	15,5	16,2	23,6
b	-	37,0	7,5	15,8	17,8	21,9
14.) Her.a	6,15	46,4	6,6	12,0	16,4	18,6
b	-	46,9	8,2	11,4	15,2	18,3
15.) Gr. a	6,40	44,3	7,3	12,0	15,6	20,8
b	-	45,0	7,4	11,3	14,5	21,8

Parameter

$\bar{x}$	6,2333	48,2233	6,55	11,4133	13,9667	19,8467
s^2	0,1564	47,5314	1,2369	6,9148	4,3941	16,3348
s	0,3955	6,8943	1,1122	2,6296	2,0962	4,0416
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,1021	1,2587	0,2031	0,4801	0,3827	0,7379

T a b e l l e I V e

Versuchsanordnung Nr. IV

(ACTH-Dauertropfinfusionen i.v., 4 Tage lang je 20 E.)

5.) nach 4 Tagen ACTH :

Fall	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
1.) Hei.a	5,65	47,6	6,1	12,3	13,0	21,0
b	-	47,6	5,8	11,6	13,3	21,7
2.) Med.a	5,90	46,5	5,5	11,5	10,0	26,5
b	-	48,6	5,3	11,8	9,4	24,9
3.) Hen.a	6,70	30,2	8,5	15,6	12,7	33,0
b	-	33,2	7,7	14,8	11,2	33,1
4.) Ar. a	6,70	54,2	5,8	8,7	13,0	18,3
b	-	52,0	5,3	9,7	12,3	20,7
5.) Ku. a	5,10	49,1	5,9	9,1	13,6	22,3
b	-	49,4	5,6	10,5	14,2	20,3
6.) Fl. a	5,50	46,0	5,3	13,5	13,1	22,1
b	-	44,2	6,6	11,2	12,8	25,2
7.) Hei.a	5,75	57,0	5,4	9,4	12,4	15,8
b	-	55,4	4,8	9,6	12,0	18,2
8.) Tr. a	6,65	55,8	5,9	9,8	13,7	14,8
b	-	54,2	5,6	10,6	14,5	15,1
9.) Med.a	6,35	49,0	6,4	12,3	14,1	18,2
b	-	50,7	5,8	10,6	13,3	19,6
10.) Ho. a	6,25	52,3	5,3	11,4	13,6	17,4
b	-	50,6	5,8	11,5	16,1	16,0
11.) Ma. a	6,75	51,9	7,0	9,8	13,5	17,8
b	-	51,4	6,4	10,7	14,4	17,1
12.) Wo. a	6,35	53,7	6,2	9,6	12,0	18,5
b	-	57,0	5,8	9,4	12,6	15,2
13.) Be. a	6,15	39,9	7,3	15,2	17,3	20,2
b	-	39,7	8,6	15,1	17,5	19,1
14.) Her.a	6,50	52,0	6,3	12,1	13,6	16,0
b	-	49,5	6,8	11,5	14,1	18,1
15.) Gr. a	6,85	50,0	6,4	11,1	11,6	20,9
b	-	50,0	7,4	11,1	11,8	19,7

Parameter

$\bar{x}$	6,21	48,9567	6,22	11,37	13,2233	20,2267
s^2	0,2757	39,8962	0,8714	3,5145	3,0576	20,9455
s	0,5251	6,3163	0,9335	1,8747	1,7486	4,5766
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,1356	1,1532	0,1704	0,3423	0,3193	0,8356

T a b e l l e IV f

Versuchsordnung Nr. IV

(ACTH-Dauertropfinfusionen i.v., 4 Tage lang je 20 E.)

1.) Varianzanalyse :

Parameter	G.Ew.	Album.	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
$s^2_{\text{Ges.}}$	0,2624	47,3816	1,2265	4,5356	3,1519	16,6015
s^2_{Tag}	0,7850	8,5175	0,73	0,0925	3,1875	4,7250
s^2_{Rest}	0,2326	48,4537	1,2402	4,6582	3,1509	16,9291
$\frac{T}{R} = F$	: 3,37491	0,1758	0,5886	0,0199	1,0116	0,2791
P	: < 5 %	> 5 %	=	=	=	=

(P < 5 % bei F > 2,50 für G.Ew. und bei F > 2,43 für SEK)

2.) Prüfung der Mittelwertdifferenz auf Signifikanz :

Nach 24 Stunden ($\bar{x}_1, \bar{x}_2$) : $s_D = 0,17997$; $t = 0,8334$.

Nach 48 Stunden ($\bar{x}_1, \bar{x}_3$) : $s_D = 0,18149$; $t = 2,5714$!

(P = 5 % bei t = 2,048;

P = 2 % bei t = 2,467;

P = 1 % bei t = 2,763).

Versuchsanordnung Nr. IV A :

Nachdem sich bei den ersten 3 Versuchspersonen unter den ACTH-Dauertropfinfusionen eine deutliche Verminderung des G.Ew. gezeigt hatte, ergab sich die Frage nach deren Ursache. Aus der eigenen Erfahrung der Klinik war eine im Umfang wechselnde Neigung zu Wasserretentionen unter der ACTH-Medikation an Hand von Gewichtskontrollen und Bilanzen von Flüssigkeitszufuhr und -ausscheidung bekannt. Durch Haematokrit-Bestimmungen sollte deshalb ermittelt werden, wie weit die Verminderung des G.Ew. im Serum durch eine relative Hydraemie verursacht wurde.

Es wurden dazu bei den in der Versuchsanordnung Nr. IV (Seite 26) aufgeführten Patienten Nr. 4 - 15 gleichzeitig mit den Blutentnahmen zur Bestimmung des G.Ew. und der Elektrophorese auch jeweils Haematokrit-Untersuchungen durchgeführt, deren Ergebnisse in der Tabelle IV A/1 (Seite 37) wiedergegeben sind. Die dort aufgeführten Versuchspersonen Nr. 1 - 12 sind mit den Patienten Nr. 4 - 15 der Versuchsanordnung IV identisch.

Das Ergebnis der Varianzanalyse (Tabelle IV A/2, Seite 38) zeigt, daß eine signifikante Verminderung der Haematokrit-Werte unter den ACTH-Dauertropfinfusionen eintritt. Es errechnet sich ein F von 3,65. Es liegt wesentlich höher als der für die vorliegende Versuchsanordnung maßgebliche Grenzwert ($P = 5 \%$) von $F = 2,54$ und reicht bereits knapp an den Grenzwert für eine Zufallswahrscheinlichkeit von 1% , dem ein F von 3,68 entspricht, heran.

Daß die Verminderung des G.Ew. aber nicht ausschließlich Folge einer Hydraemie ist, ergibt sich aus folgender Überlegung : Die Verminderung des G.Ew. beträgt bei der Versuchsanordnung Nr. IV im Mittel $7,45 \%$. Die Verminderung der Haematokrit-Werte beträgt dagegen nur $5,72 \%$. Neben einer leichten Hydraemie liegt also auch eine echte Proteolyse vor.

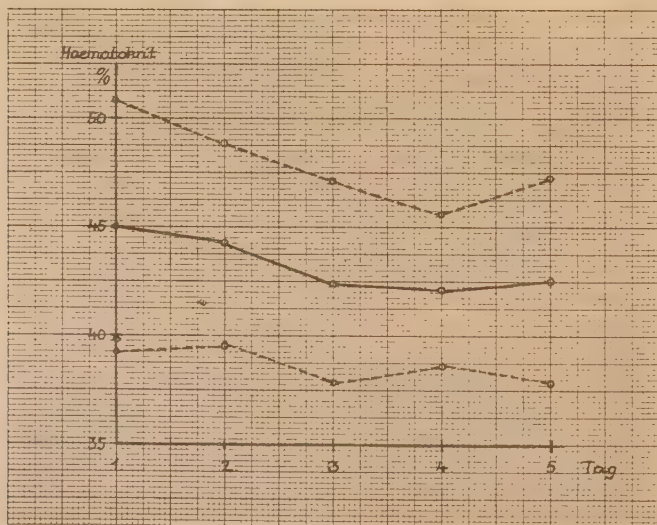
Zur Klärung des zeitlichen Eintritts einer signifikanten Verminderung des Haematokrits unter den ACTH-Dauertropfinfusionen wurde ebenfalls ein "D-Vergleich" durchgeführt,

(Tabelle IV A/3, Seite 39). Bei den Freiheitsgraden der vorliegenden Versuchsanordnung (= 22) besteht eine Signifikanz (P kleiner als 5 %), wenn die Abweichung t größer als 2,074 ist.

Die rechnerische Überprüfung der Mittelwertdifferenz vor Beginn der ACTH-Medikation ($\bar{x}_1$) und 24 Stunden danach ($\bar{x}_2$) ergibt für t 0,7611, also keine Signifikanz. Nach 48 Stunden ($\bar{x}_1$, $\bar{x}_3$) errechnet sich für t ein Wert von 2,4793, der gegenüber dem Grenzwert (2,074) signifikant ist.

Ergebnis : tgl. 20 E. ACTH als Dauertropfinfusion i.v. an 4 aufeinanderfolgenden Tagen bewirken eine signifikante Verminderung der Haematokrit-Werte, die 48 Stunden nach Beginn der Therapie eintritt. Die Verminderung des G.Ew. wird teilweise durch eine relative Hydraemie verursacht, daneben liegt aber auch eine echte Proteolyse vor.

Die Verminderung der Haematokrit-Werte ist nachstehend graphisch wiedergegeben. Die mittlere kräftige Linie entspricht den Mittelwerten. Die beiden gestrichelten Linien begrenzen die doppelte Standardabweichung ($\pm 2s$), innerhalb der die Einzelwerte sämtlicher Versuchspersonen liegen.



T a b e l l e IV A/1

Versuchsordnung Nr. IV A

(ACTH-Dauertropfinfusionen i.v., 4 Tage lang je 20 E.)

Hamatokrit in % :

Fall	vorher	nach 1	2	3	4 Tagen
1.) Arn.	46 %	45	42	43	43
2.) Kur.	42	42	39	39	38
3.) Fle.	41	40	38	40	39
4.) Hei.	49	47	43	45	45
5.) Tre.	48	46	43	44	44
6.) Med.	48	44	43	42	43
7.) Hol.	40	43	42	42	41
8.) Mac.	43	42	43	41	41
9.) Wol.	47	48	46	41	44
10.) Bec.	46	46	44	43	43
11.) Her.	45	43	41	42	43
12.) Grü.	46	45	45	44	46

Parameter

Sx	541	531	509	506	510
$\bar{x}$	45,08	44,25	42,42	42,17	42,50
$S(x)^2 (=a)$	24485	23557	21647	21370	21736
$(Sx)^2$	292681	281961	259081	256036	260100
$\frac{(Sx)^2}{n} (=b)$	24390,08	23496,75	21590,08	21336,33	21675,00
$a - b$	94,92	60,25	56,92	33,67	61,00
$\frac{a - b}{n - 1} = s^2$	8,63	5,48	5,17	3,06	5,55
s	2,94	2,34	2,27	1,75	2,35
$\sqrt{n}$	3,4641	=	=	=	=
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,85	0,68	0,66	0,51	0,68

T a b e l l e IV A/2

Versuchsordnung Nr. IV A

(ACTH-Dauertropfinfusionen i.v., 4 Tage lang je 20 E.)

Varianzanalyse :

Parameter

SSx		2597
$(SSx)^2$		6744409
$\frac{(SSx)^2}{N}$	(= c)	112406,81
(N=60)		
$SS(x^2)$	(= a)	112795,00
$S(\frac{(Sx)^2}{n})$	(= b)	112488,24
a - c		388,19
b - c		81,43
(a - c) - (b - c) = r		306,76
$\frac{a - c}{N - 1}$	= s^2_{Gesamt}	6,5794
(N=60)		
$\frac{b - c}{n' - 1}$	= $s^2_{\text{Tag}} (= T)$	20,3575
(n'=5)		
$\frac{r}{n_R}$	= $s^2_{\text{Rest}} (= R)$	5,5774
(n_R=55)		

$$F = \frac{T}{R} \quad F = 3,6499! \quad P < 5 \%$$

(P < 5 % bei F > 2,54; P < 1 % bei F > 3,68)

T a b e l l e IV A/3

Versuchsanordnung Nr. IV A

(ACTH-Dauertropfinfusionen i.v., 4 Tage lang je 20 E.)

Prüfung der Mittelwertdifferenzen auf Signifikanz :

a) nach 24 Stunden :

$$S(x_1^2) = 24485,00; \quad \bar{x}_1 = 45,08; \quad Sx_1 = 541,00; \quad n_1 = 12.$$

$$S(x_2^2) = 23557,00; \quad \bar{x}_2 = 44,25; \quad Sx_2 = 531,00; \quad n_2 = 12.$$

$$s_{x_1, x_2}^2 = \frac{24485,00 - 24388,28 + 23557,00 - 23496,75}{12 + 12 - 2} = 7,135;$$

$$s_D^2 = \frac{7,135}{12} + \frac{7,135}{12} = 1,1891666;$$

$$s_D = 1,0905;$$

$$t = \frac{45,08 - 44,25}{1,0905} ;$$

$$t_{x_1, x_2} = 0,7611 \quad (P = 5 \% \text{ bei } t = 2,074).$$

b) nach 48 Stunden ;

$$S(x_3^2) = 21647,00; \quad \bar{x}_3 = 42,42; \quad Sx_3 = 509,00; \quad n_3 = 12.$$

$$s_{x_1, x_3}^2 = \frac{24485,00 - 24388,28 + 21647,00 - 21591,78}{12 + 12 - 2} = 6,9063;$$

$$s_D^2 = \frac{6,9063}{12} + \frac{6,9063}{12} = 1,15106050;$$

$$s_D = 1,07287;$$

$$t = \frac{45,08 - 42,42}{1,07287} ;$$

$$t_{x_1, x_3} = 2,4793 \quad (P = 5 \% \text{ bei } t = 2,074, \\ P = 2 \% \text{ bei } t = 2,508).$$

Versuchsanordnung Nr. V

4 Tage lang tgl. 20 E. Depot-ACTH i.m., Kontrollen des G.Ew. vor Beginn der Injektionen und am 2., 3., 4. und 5. Tag.

Nachdem alle vorangegangenen Versuchsanordnungen gezeigt hatten, daß unter den ACTH-Gaben keine signifikante Veränderung der SEK eintrat, wurde bei dieser Versuchsanordnung auf die Bestimmung der Elektrophorese verzichtet und nur das Verhalten des G.Ew. des Serums untersucht.

Die Untersuchungen wurden mit der Einführung des Depot-ACTH in die Klinik 1955 begonnen und nach einigen Jahren Pause 1959 abgeschlossen. Insgesamt wurden 14 Patienten untersucht, davon 8 Männer (Nr. 1-8) und 6 Frauen (Nr. 9-14), bei denen im einzelnen folgende Leiden vorlagen :

- Nr. 1 (Pr.), 64 Jhr.,
- Nr. 2 (Sp.), 20 Jhr.,
- Nr. 3 (Mü.), 49 Jhr.,
- Nr. 4 (Li.), 35 Jhr.,
- Nr. 5 (Lo.), 26 Jhr.,
- Nr. 6 (Hu.), 34 Jhr.,
- Nr. 7 (Bo.), 33 Jhr.,
- Nr. 8 (Nö.), 38 Jhr. und
- Nr. 9 (St.), 34 Jhr., jeweils eine hypertroph. Gastritis;
- Nr.10 (Gö.), 42 Jhr., ein Asthma bronchiale;
- Nr.11 (Qu.), 23 Jhr., eine latente Tetanie;
- Nr.12 (We.), 40 Jhr., eine Hyperemesis gravidarum;
- Nr.13 (Wa.), 18 Jhr., ein Zustand nach Pleuropneumonie;
- Nr.14 (Ha.), 52 Jhr., eine Myocarditis.

Die Behandlung der Gastritis mit ACTH erfolgte im Rahmen der Untersuchungen über die JAHN u. LENIGER (16) erstmals 1953 berichtet hatten.

Die Versuchsanordnung umfaßt 54 Bestimmungen des G.Ew. Bei einem Teil der Versuchspersonen mußten einzelne Kontrollen des G.Ew. aus technischen Gründen entfallen, bzw. die Patienten waren versehentlich nicht nüchtern geblieben, was bei den statistischen Berechnungen berücksichtigt wurde. Die Ergebnisse der einzelnen Blutuntersuchungen, die

charakteristischen Werte der statistischen Berechnungen und ihr Gesamtergebnis sind in den Tabellen Nr. V a und V b (Seite 43) zusammengefaßt wiedergegeben.

Die Untersuchungen zeigen eine signifikante Verminderung des G.Ew. im Verlauf der Behandlung mit Depot-ACTH : Die Varianzanalyse ergibt einen Fisher-Quotienten von $F = 3,087$, der deutlich höher ist als der Grenzwert 2,56, dem bei der vorliegenden Versuchsanordnung eine Zufallswahrscheinlichkeit von $P = 5 \%$ entspricht. Er liegt etwa in der Mitte zwischen $P = 5 \%$ und $P = 1 \%$; letzterem entspricht ein F von 3,73.

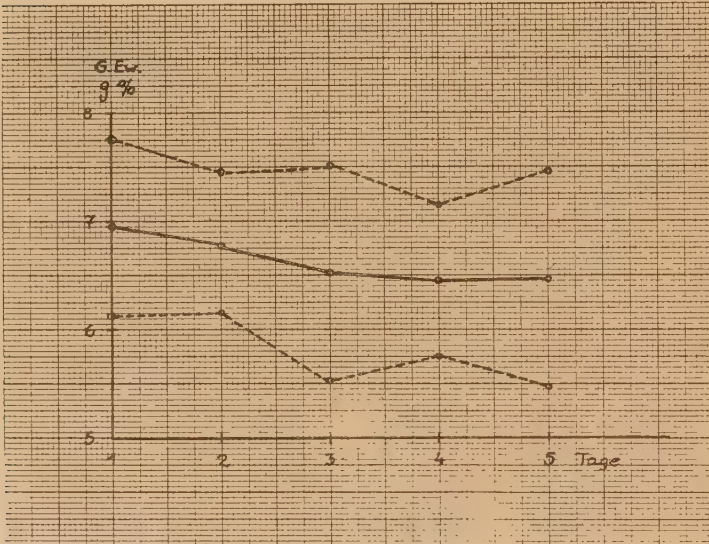
Zur Frage des zeitlichen Eintritts einer signifikanten Verminderung des G.Ew. unter Depot-ACTH :

Nach den Tabellen der t-Verteilung muß bei den Freiheitsgraden der vorliegenden Versuchsanordnung (= 20 bzw. 23) für eine signifikante Differenz zweier Mittelwerte mit einer Zufallswahrscheinlichkeit (P) von weniger als 5 % die Abweichung t größer als 2,086 ($\bar{x}_1, \bar{x}_2$) bzw. 2,069 ($\bar{x}_1, \bar{x}_3$) sein. Die rechnerische Überprüfung der Mittelwertdifferenz vor Beginn der ACTH-Therapie ($\bar{x}_1$) und 24 Stunden danach ($\bar{x}_2$), ergibt für t einen Wert von 0,885. Eine Signifikanz liegt also nicht vor.

Der "D-Vergleich" der Mittelwerte vor Beginn der ACTH-Therapie ($\bar{x}_1$) und 48 Stunden danach ($\bar{x}_3$) ergibt für t einen Wert von 2,2159. Er ist gegenüber dem Grenzwert (2,069) signifikant.

Ergebnis : tgl. 20 E. Depot-ACTH i.m. an 4 aufeinanderfolgenden Tagen bewirken eine signifikante Verminderung des G.Ew., die 48 Stunden nach Beginn der Injektionen eintritt.

Die Verminderung des G.Ew. unter den Injektionen von Depot-ACTH ist nachstehend graphisch wiedergegeben. Die mittlere kräftige Linie zeigt die Mittelwerte. Die beiden gestrichelten Linien entsprechen der doppelten Standardabweichung ($\pm 2s$), innerhalb der die Einzelwerte sämtlicher Versuchspersonen liegen.



T a b e l l e V a

Versuchsanordnung Nr. V

(Depot-ACTH i.m., 4 Tage lang je 20 E.)

Serum-Gesamteiweiß in g% :

Fall	vorher	nach 1	2	3	4 Tagen
1.) Pr.	6,38	-	-	6,94	6,19
2.) Sp.	7,13	6,54	-	6,13	6,00
3.) Mü.	6,33	6,31	-	6,04	6,38
4.) Li.	7,43	7,31	7,06	-	6,69
5.) Lo.	7,13	6,91	6,56	-	7,06
6.) Hu.	6,79	6,93	6,32	6,31	6,06
7.) Bo.	7,76	6,88	6,32	6,30	6,08
8.) Nö.	7,13	6,98	6,98	6,88	7,25
9.) St.	7,00	6,50	5,85	6,50	5,95
10.) Gö.	7,10	-	6,35	-	7,20
11.) Qu.	6,95	-	7,20	-	6,70
12.) We.	6,25	-	6,10	-	5,90
13.) Wa.	6,85	-	6,00	-	6,10
14.) Ha.	7,09	-	7,14	-	7,00

Parameter

$\bar{x}$	6,95	6,795	6,53	6,44	6,47
s^2	0,1741	0,1036	0,2354	0,1233	0,2486
s	0,41725	0,32187	0,48518	0,35118	0,49859
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,1115	0,1137	0,1462	0,1327	0,1332

T a b e l l e V b

1.) Varianzanalyse :

$$s^2_{\text{Ges.}} = 0,2200; \quad s^2_{\text{Tag}} = 0,5869; \quad s^2_{\text{Rest}} = 0,1901.$$

$$F = \frac{T}{R} \quad F = 3,0873 \quad P < 5 \%$$

(P < 5 % bei F > 2,56; P < 1 % bei F > 3,73)

2.) Prüfung der Mittelwertdifferenz auf Signifikanz :

$$\text{Nach 24 Stunden } (\bar{x}_1, \bar{x}_2) : s_D = 0,17505; \quad t = 0,8854.$$

$$\text{Nach 48 Stunden } (\bar{x}_1, \bar{x}_3) : s_D = 0,18953; \quad t = 2,2159.$$

$$(P = 5 \% \text{ bei } t = 2,069; \quad P = 2 \% \text{ bei } t = 2,500)$$

Versuchsanordnung Nr. V A :

Auch bei den Untersuchungen über die Wirkung von tgl. 20 E. Depot-ACTH an 4 aufeinanderfolgenden Tagen wurden, parallel zu den Bestimmungen des G.Ew., gleichzeitig die Haematokrit-Werte ermittelt. Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen, die charakteristischen Werte der statistischen Berechnungen und ihr Gesamtergebnis sind in der Tabelle V A (Seite 45) zusammengefaßt wiedergegeben.

Diese Versuchsanordnung umfaßt 51 Haematokrit-Bestimmungen. Die Versuchspersonen Nr. 1 - 13 der Tabelle V A sind mit den Patienten Nr. 2 - 14 der Tabelle V a (Seite 43) identisch.

Auch bei der vorliegenden Versuchsanordnung tritt unter Depot-ACTH eine Verminderung der Mittelwerte der täglichen Haematokrit-Bestimmungen gegenüber dem Ausgangswert ein, die jedoch geringer ist als bei den ACTH-Dauertropfinfusionen. Das Ergebnis der Varianzanalyse zeigt jedoch, daß die Verminderung der Haematokrit-Werte im vorliegenden Fall nicht signifikant ist.

Es errechnet sich ein F von 1,375, das deutlich unter dem für diese Versuchsanordnung maßgeblichen Grenzwert ($P = 5\%$) von $F = 2,57$ bleibt.

Ergebnis : tgl. 20 E. Depot-ACTH i.m. an 4 aufeinanderfolgenden Tagen bewirken keine signifikante Änderung der Haematokrit-Werte. Bei einem Teil der Versuchspersonen tritt eine leichtere Hydraemie ein, die jedoch nicht konstant und genügend ausgeprägt ist, um statistischen Kriterien standzuhalten.

T a b e l l e V A

Versuchsanordnung Nr. V A

(Depot-ACTH i.m., 4 Tage lang je 20 E.)

Haematokrit in % :

Fall	vorher	nach 1	2	3	4 Tagen
1.) Sp.	45 %	43	-	41	43
2.) Mü.	45	44	-	43	44
3.) Li.	39	39	38	-	36
4.) Lo.	49	45	46	-	46
5.) Hu.	45	46	43	43	41
6.) Bo.	46	42	43	41	41
7.) Nö.	44	44	43	44	45
8.) St.	40	38	35	37	35
9.) Gö.	45	-	41	-	46
10.) Qu.	38	-	39	-	36
11.) We.	42	-	41	-	39
12.) Wa.	43	-	38	-	39

Parameter

$\bar{x}$	43,31	42,63	40,82	41,50	40,92
s^2	9,3975	7,9814	9,5640	6,3000	14,4100
s	3,0655	2,8251	3,0925	2,5099	3,7961
$\frac{s}{\sqrt{n}}$	0,8502	0,9988	0,9324	1,0246	1,0528

Varianzanalyse :

$$s^2_{\text{Ges.}} = 10,4950; \quad s^2_{\text{Tag}} = 14,0125; \quad s^2_{\text{Rest}} = 10,1891.$$

$$F = \frac{T}{R} \quad F = 1,3752 \quad P > 5 \%$$

($P < 5 \%$ bei $F > 2,57$)

DISKUS S I O N

Die in der Literatur veröffentlichten Untersuchungsergebnisse über die Wirkung von ACTH auf das G.Ew. und die SEK erscheinen zunächst, auch im Rahmen therapeutischer Dosen, sehr widerspruchsvoll. Der Eindruck wird verstärkt, wenn man zusätzlich Untersuchungen berücksichtigt, die mit Cortison, Hydrocortison oder Prednison durchgeführt wurden - also mit Hormonen, die eine zumindest ähnliche Wirkung wie ACTH auf die SEK erwarten lassen - und schließlich auch noch einschlägige Tierversuche zum Vergleich heranzieht.

Eine wesentliche Ursache der uneinheitlichen Ergebnisse bildet die unterschiedliche Dosierung und Behandlungsdauer und vor allem die Art der bei den Versuchspersonen vorliegenden Erkrankungen. Daneben können die Ergebnisse einer Reihe von Veröffentlichungen einer kritischen Prüfung nach statistischen Gesichtspunkten nicht standhalten.

Die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse verlieren ihre Widersprüche, wenn man zwischen einer primären und sekundären Wirkung therapeutischer ACTH-Dosen auf die SEK unterscheidet :

- 1.) Zu den sekundären Hormonwirkungen des ACTH sind die Veränderungen der SEK zu rechnen, die bei der Behandlung bestimmter Krankheitsgruppen eintreten, bei denen sich auf Grund der klinischen Empirie die ACTH-Therapie als wirksam hinsichtlich der Ausheilung oder vorübergehenden Remission des Krankheitsprozesses erwiesen hat. Es gehören dazu vor allem die Krankheiten des rheumatoiden Formenkreises im weitesten Sinn, die sogenannten Kollagenosen, das nephrotische Syndrom, in gewissem Umfang auch Plasmocytome, akute Leukämien etc. Die Veränderungen der SEK unter der ACTH-Therapie treten in derartigen Fällen nahezu immer in Richtung einer Normalisierung vorher pathologischer Serum-Eiweißspektren auf und haben eine über längere

Zeit (Wochen bis Monate) erfolgende Hormonbehandlung zur Voraussetzung.

In diesem Sinne sind die Untersuchungsergebnisse von HENCH, KENDALL et al. (1), FARNSWORTH u. RUPPENTHAL (3), JAGER et al. (17), WISENBAUGH (18), LAYANI et al. (19), LENZ u. ODENTHAL (20) u.a. zu werten, deren Patienten jeweils in eine der obengenannten Krankheitsgruppen gehörten. Gleiches gilt für die nur mit Cortison durchgeführten Untersuchungen von SHETLAR et al. (21) u.a. sowie SCHOEN et al. (22) bzgl. Prednison. Für diese Annahme spricht ebenfalls, daß ein mangelnder therapeutischer Erfolg einer ACTH- bzw. Cortison-Therapie auch die Wirkung auf die SEK im Sinne einer Tendenz zur Normalisierung vermissen läßt, wie aus den Arbeiten von WISENBAUGH (18), LAUDAHN (23), BERNFELD et al. (4), FARNSWORTH u. RUPPENTHAL (3) sowie FELLINGER et al. (24) u.a. hervorgeht.

- 2.) Die primäre Wirkung des ACTH auf die SEK findet, analog den katabolen Auswirkungen auf den gesamten Eiweißstoffwechsel mit der von zahlreichen Untersuchern nachgewiesenen negativen Stickstoffbilanz, ihren Ausdruck in der Verminderung des G.Ew. des Serums. Wie bei den eigenen Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, tritt eine Wirkung

a) erst bei einer gewissen Höhe der verabreichten ACTH-Dosis ein : Die eigenen Versuchsanordnungen Nr. I, II und III mit einer Dosis von tgl. 40 bzw. 2 x 20 E. ACTH i.m. zeigten keine Wirkung auf das G.Ew. des Serums. In entsprechender Weise sind die negativen Untersuchungsergebnisse von FEARNLEY u. BUNIM (25) mit ACTH und von CARLETTI (26) mit Cortison zu deuten. Erst die der klinischen Empirie entsprechend wirksamere Applikationsform als Dauertropfinfusion von tgl. 20 E. ACTH i.v. (womit die Inaktivierung des größten Teils des ACTH infolge fermentativen Abbaus im Muskel bzw. Serum umgangen wird) zeigte eine signifikante Verminderung des G.Ew. des Serums (Versuchsanordnung Nr. IV).

Die gleiche Wirkung konnte mit tgl. 20 E. Depot-ACTH i.m. erzielt werden (Versuchsanordnung Nr.V). In der verwendeten Form des Depot-Acethropan "Hoechst" wird die enzymatische Inaktivierung des ACTH im Muskel durch den Zusatz von Polyphlorethinphosphat verhindert, wie HÖGBERG et al. (27), HAMBURGER (28), WEIDMANN (29) u.a. experimentell nachweisen konnten.

Daß eine proteolytische Wirksamkeit auf das G.Ew. des Serums auch bei einfachem i.m. verabreichtem ACTH vorhanden ist, wenn es in entsprechend hoher Dosierung gegeben wird, konnten später FLICK u. STEINFELD 1958 (9) nachweisen, wobei der proteolytische Effekt erst ab Dosen von tgl. 80 E. i.m. eintrat. Auch aus der Arbeit von LAYANI et al. (19) ist bei tgl. 4 x 25 E. ACTH i.m. über 15 Tage eine Verminderung des G.Ew. des Serums ersichtlich, was aber offenbar von den Autoren selbst nicht beachtet wurde.

In Tierversuchen (alle an Kaninchen) konnten SCHEIFFARTH et al. 1956 (30) und SCHEIFFARTH 1958 (31) bei relativ hoher Dosierung von ACTH bzw. Cortison i.m. ebenfalls eine Verminderung des G.Ew. des Serums nachweisen, ebenso MATSUDA (32) mit ACTH und Cortison sowie DONTENWILL et al. (33) nur hinsichtlich Cortison.

- b) Die Verminderung des G.Ew. des Serums wird, neben echter Proteolyse, teilweise auch durch eine Haemodilution verursacht, wie an Hand der Haematokrit-Bestimmungen bei den ACTH-Dauertropfinfusionen (Versuchsanordnung Nr. IV A) in signifikanter Weise nachgewiesen werden konnte. Dagegen trat unter Depot-ACTH eine relative Hydraemie nur in geringerem, nicht signifikanten Umfang ein.

In der Literatur finden sich nur relativ wenig Mitteilungen über Haematokrit-Bestimmungen während einer ACTH-Therapie. FEARNLEY u. BUNIM (25) sahen

keine wesentliche Änderung des Haematokrits (was bei der geringen ACTH-Dosierung und der kurzen Versuchszeit verständlich erscheint), während BONGIOVANNI et al. (2) von einer Vermehrung des Plasmavolumens unter ACTH-Behandlung sprechen, ohne aber Einzelheiten mitzuteilen. In Tierversuchen an Hunden fanden BJØRNEBOE et al. (34) eine "Tendenz zu leicht erniedrigten Haematokrit-Werten" unter ACTH und Cortison. ROTHSCCHILD et al. (35) beschrieben bei Kaninchen einen Abfall des Haematokrit-Wertes im Mittel um 11,5 % unter Cortison (3 mg/kg/Tag). In Verbindung mit den eigenen Untersuchungen erscheint die Annahme gerechtfertigt, daß die unter ACTH beobachtete relative Hydraemie etwa dem Grad der allgemeinen Wasserretention parallel geht und verständlicherweise bei der Applikation als Dauertropfinfusion am ausgeprägtesten ist.

- c) Ein signifikanter proteolytischer Effekt auf das G.Ew. des Serums tritt unter ACTH erst nach einem gewissen Zeitraum ein, der, wie die eigenen Untersuchungen zeigten, bei etwa 48 Stunden nach Behandlungsbeginn liegt. Diese Beobachtung stimmt gut mit den Ergebnissen der Untersuchungen über die negative Stickstoff-Bilanz (z.B. KOUNTZ et al. (6), LEVIN et al. (7) u.a.) und den Untersuchungen mit J-131-Albumin (z.B. GROSSMAN et al. (8)) überein, wo eine signifikante Wirkung von ACTH auf den Eiweißstoffwechsel bzw. die SEK etwa im gleichen Zeitraum beobachtet wurde.
- d) Daß der zeitliche Eintritt einer Verminderung des G.Ew. möglicherweise durch hohe Dosen von ACTH forciert werden kann, ist nach den Untersuchungen von HARTENBACH u. RITTER (36) denkbar. Nach Dosen von 75 - 100 E. ACTH als Dauertropfinfusion i.v. sahen diese Autoren eine deutliche Verminderung des G.Ew. am Ende der Infusionen. (Da jedoch parallele Haematokritbestimmungen nicht durchgeführt wurden, liegt auf Grund der eigenen Untersuchungen die Ver-

mutung nahe, daß die erzielten Ergebnisse zumindest teilweise auf einem Verdünnungseffekt des Serums durch die Infusionsflüssigkeit beruhen).

Analog wären auch die Tierversuche an Kaninchen mit ACTH und Cortison von MATSUDA (32) zu werten.

- e) Der Grad der Verminderung des G.Ew. ist, wie die eigenen Untersuchungen ergaben, am ausgeprägtesten nach 48 Stunden, während in den folgenden Tagen das G.Ew. des Serums nicht mehr wesentlich abnimmt, in Einzelfällen sogar wieder etwas ansteigt. Offenbar setzt dann eine verstärkte Resynthese der SEK ein, die den proteolytischen Effekt des ACTH kompensiert. Für diese Annahme sprechen die Untersuchungen mit J-131-Albumin von GROSSMAN et al. (8) unter ACTH und ROTHSCCHILD et al. (35), die Hydrocortison bzw. Prednison verwendeten. Darin mag auch die Ursache begründet liegen, daß bei den Untersuchungen anderer Autoren über die SEK unter ACTH mit zeitlich längeren Versuchsanordnungen und selteneren Kontrollen dieser initiale Effekt auf das G.Ew. des Serums nicht beobachtet wurde.
- f) Zur Frage des Verhaltens der einzelnen Serum-Eiweißfraktionen unter ACTH :
- Die in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen über die Wirkung von ACTH bzw. Nebennierenrinden-Hormonen auf die einzelnen Serum-Eiweißfraktionen sind so widerspruchsvoll, daß sie keine verbindlichen Aussagen erlauben. In praktisch allen Fällen wurden die Hormone in einer Höhe dosiert, die auf menschliche Verhältnisse nicht übertragbar ist; ferner erstreckte sich die Behandlungsdauer in den meisten Fällen über Wochen bis Monate, womit die Möglichkeit störender Nebeneinflüsse, die mit der Hormonwirkung nichts zu tun haben, erheblich zunimmt. Immerhin sei kurz auf diese Veröffentlichungen hingewiesen : Bei Untersuchungen an Hunden konnten übereinstimmend BJØRNEBOE et al. (34), BOSSAK et al. (37) und

DEMANET et al. (38) eine Vermehrung des Alpha-2-Globulins unter hohen Dosen von ACTH bzw. Cortison nachweisen, wobei der Grad bei den einzelnen Autoren von "gering" (BJØRNEBOE) bis zu "statistisch gesichert" (BOSSAK) angegeben wird; ferner eine im Umfang wechselnde Verminderung der Beta-Globuline. Bezüglich der übrigen Eiweiß-Fraktionen sind die Ergebnisse uneinheitlich.

Untersuchungen an Kaninchen, wie sie von DONTENWILL (33), WHITE u. DOUGHERTY (39) sowie DEMEULENAERE u. WIEME (40) veröffentlicht wurden, zeigen bzgl. der SEK widersprüchliche Ergebnisse und sind bei den sehr unterschiedlichen Versuchsanordnungen auch kaum vergleichbar. Die nach statistischen Gesichtspunkten untermauerten Untersuchungen von SCHEIFFARTH et al. (41) aus dem Jahr 1954 sowie SCHEIFFARTH et al. 1956 (30) und SCHEIFFARTH 1958 (31) sind in diesem Zusammenhang nur bedingt verwertbar, da die Tiere auf Grund einer anders gelagerten Problemstellung alle gleichzeitig mit Typhus-Vaccine behandelt wurden.

Über Meerschweinchen, die mit Cortison behandelt wurden, liegen 2 Veröffentlichungen vor, deren Ergebnisse sich widersprechen: Während SNELL und NICOL (42) von einer Abnahme des Gamma-Globulins der Tiere berichten, sahen COTRUFO und DIGILIO (43) eine Vermehrung des Gamma-Globulins bei der Mehrzahl ihrer Tiere.

Ebenso uneinheitlich und teilweise widerspruchsvoll sind die Untersuchungen an Ratten, wie sie von WINTHER et al. (44), HOCH-LIGETI und IRVINE (45) sowie BERNASCONI (46) veröffentlicht wurden.

- g) Bei Menschen und unter therapeutischen Dosen von ACTH tritt - wie die eigenen Untersuchungen zeigten - keine signifikante Änderung der einzelnen SEK ein. Offenbar betrifft die in der Verminderung des G.Ew. zum Ausdruck kommende Proteolyse annähernd gleichmäßig alle Fraktionen der SEK. Hierin stimmen die eigenen Ergebnisse mit den Untersuchungen

von MASON et al. (47), ARMSTRONG (48) sowie MEHL u. GOLDEN (49), letztere bzgl. Cortison, u.a. überein. Die von einigen Autoren mitgeteilten Beobachtungen von Veränderungen der einzelnen Serum-Eiweißfraktionen, wie z.B. BERNFELD et al. (4) oder HARTENBACH u. RITTER (36), können einer Prüfung nach statistischen Gesichtspunkten kaum standhalten. Bei den zahlreichen anderen Veröffentlichungen handelt es sich um bestimmte Krankheitsgruppen, bei denen die Veränderungen der SEK (in Richtung einer Normalisierung) einer sekundären ACTH-Wirkung zuzuschreiben sind, worauf oben bereits eingegangen wurde.

Abschließend kann auf Grund der eigenen Untersuchungen und gestützt durch die Veröffentlichungen anderer Autoren folgendes festgestellt werden :

Eine primäre, spezifische Wirkung von ACTH in therapeutischen Dosen ist eine an Hand der Verminderung des Gesamt-Eiweißes des Serums nachweisbare Proteolyse. Sie betrifft alle Serum-Eiweißkörper in prozentual annähernd gleichem Umfang und tritt generell in einem Zeitraum von etwa 48 Stunden ein. Diese proteolytische Wirkung ist nicht an bestimmte Krankheitsgruppen gebunden; sie ist jedoch von einer täglichen Mindestdosis abhängig.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In 5 verschiedenen Versuchsanordnungen wurden bei insgesamt 60 Versuchspersonen folgende Ergebnisse erzielt und mit den Methoden der Varianzanalyse statistisch gesichert :

- 1.) Eine einmalige Injektion von 40 E. ACTH i.m., ebenso die tgl. Injektion von 40 E. i.m. an 4 aufeinanderfolgenden Tagen und auch die tgl. Injektion von 2 x 20 E. ACTH i.m. an 4 aufeinanderfolgenden Tagen lassen keinen Einfluß auf das Gesamt-Eiweiß des Serums erkennen.
- 2.) Unter tgl. 20 E. ACTH als Dauertropfinfusion i.v. an 4 aufeinanderfolgenden Tagen findet sich eine signifikante Verminderung des Gesamt-Eiweißes. Sie wird, wie die parallelen Haematokrit-Bestimmungen zeigen, teilweise durch eine leichte Hydraemie verursacht, doch liegt auch eine echte Proteolyse vor.
- 3.) Bei tgl. 20 E. Depot-ACTH i.m. an 4 aufeinanderfolgenden Tagen zeigt sich eine signifikante Verminderung des Gesamt-Eiweißes, ohne signifikante Änderung der Haematokrit-Werte.
- 4.) Eine signifikante Änderung der einzelnen Fraktionen der Serum-Eiweißkörper ist in keinem Fall nachweisbar.
- 5.) Der proteolytische Effekt ist von der Höhe der ACTH-Dosierung abhängig und tritt signifikant in einem Zeitraum von etwa 48 Stunden ein.

In der abschließenden Diskussion werden die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen besprochen und mit denen anderer Autoren verglichen sowie grundsätzliche Fragen der ACTH-Wirkung auf den Eiweiß-Stoffwechsel erörtert.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) HENCH, P.S., KENDALL, E.C., SLOCUMB, C.H. and POLLEY, H.F. : Proc. Staff. Meet., Mayo Clin. 24, 181, (1949).
- 2) BONGIOVANNI, A.M., BLONDHEIM, S.H., EISENMENGER, W.J. and KUNKEL, H.G. : J. Clin. Invest. 29, 1:798, (1950).
- 3) FARNSWORTH, E.B. and RUPPENTHAL, N.C. : J. Lab. & Clin. Med. 38, 407, (1951).
- 4) BERNFELD, P., BONNER, C.D. and HOMBURGER, F. : Clinical ACTH - Second Conference, Vol. I, 282, (1951).
- 5) THORN, G.W. and FORSHAM, P.H. : Recent Progr. Hormone Res., 4, 229, (1949).
- 6) KOUNTZ, W.B., ACKERMANN, P.G. and KHEIM, T. : J. Clin. Endocrin., 5, 534, (1953).
- 7) LEVIN, M.H., ADAMS, W.S., BECK, W.S., GOLDMANN, R. and BASSETT, S.H. : J. Clin. Endocrin., 4, 375, (1951).
- 8) GROSSMAN, J., YALOW, A.A. and WESTON, R.E. : J. Clin. Invest. 36, 896, (1957).
- 9) FLICK, A.L. and STEINFELD, J.L. : Amer. J. Med. Sci., 236, 65, (1958).
- 10) WEICHSELBAUM, T.E. : Standard Methods of Clin. Chem., 1, 88, (1953).
- 11) GRASSMANN, W. und HANIG, K. : Naturwiss., 37, 496, (1950).
- 12) MICHAELIS, H. : Biochem. Z., 234, 139, (1931).
- 13) HEDIN, zit. nach HALLMANN, L. : Klin. Chemie u. Mikroskopie, 8. Aufl., Stuttgart 1958.
- 14) FISHER, R.A. : "Statistische Methoden für die Wissenschaft" (deutsche Übersetzung v. Dora Lucka), Edinburgh-London 1956
- 15) SNEDECOR, G.W. : "Statistical Methods" (4. Aufl.), Ames, Iowa; 1946.
- 16) JAHN, D. und LENIGER, B. : Medizinische Klinik, 48, 505, (1953).
- 17) JAGER, B.V., BROWN, H. and NIKERSON, M. : J. Labor. & Clin. Med., 37, 431, (1951).
- 18) WISENBAUGH, P.E. : Labor. Invest., N.Y., I, 332, (1952).
- 19) LAYANI, F. ASCHKENASY, A., PAUWELS, R. et PUYO, G. : Semaine Hôpitaux, 28, 1119, (1952).
- 20) LENZ, H. und ODENTHAL, H. : Deutsche Med. Wschr. 82, 708 u. 717, (1957).
- 21) SHETLAR, M.R., SCHMIDT jr., H.L., LINCOLN, R.B., DEVORE, J.K., BULLOCK, J.A. and HELLBAUM, A.A. : J. Lab. & Clin. Med. 39, 372, (1952).

- 22) SCHOEN, R., KRÜSKEMPER, H. und FRITZE, E. : Ztschr. Rheumaforsch. 16, 275, (1957).
- 23) LAUDAHN, G. : Ärztl. Wschr. 10, 48, 1105, (1955).
- 24) FELLINGER, K., FALKNER, R., LACHNIT, V. u. WATSCHINGER, B. : Dtsch. Arch. f. klin. Med., 199, 481, (1952).
- 25) FEARNLEY, G.R. and BUNIM, J.J. : Lancet, 261, 1113, (1951).
- 26) CARLETTI, B. : Minerva Pediatrica, 7, 35/36 : 1035, (1955).
- 27) HÜGBERG, B., JOHNSON, S. und WALDENSTRÖM, J. : So. Läkartidn. 1953, 737, referiert in : Kongr. Zentrbl. Inn. Med. 146, 347, (1953).
- 28) HAMBURGER, C. : Acta endocrinol., 11, 282, (1952).
- 29) WEIDMANN, H. : Acta endocrinol., 13, 287, (1953).
- 30) SCHEIFFARTH, F., SCHULER, E. und BERG, G. : Dtsch. med. Wschr., 81, 1113, (1956).
- 31) SCHEIFFARTH, F. : Acta allergol. (Köbenh.), 12, Suppl. 5, 309, (1958); referiert in Kongr. Zentrbl. Inn. Med., 196, 1 : 40, (1959).
- 32) MATSUDA, N. : Gunma J. med. sci. 5, 289, (1956).
- 33) DONTENWILL, W., HILSCHER, W. und FRANK, H. : Klin. Wschr., 33, 725, (1955).
- 34) BJØRNEBOE, M., RAASCHOU, F. and SØNDERGARD, T. : Acta endocrinol., 9, 318, (1952).
- 35) ROTHSCCHILD, M.A., SCHREIBER, S.S., ORATZ, M. and McGEE, H.L. : J. Clin. Invest., 37, 1229, (1958).
- 36) HARTENBACH, W. und RITTER, F. : Münch. med. Wschr., 99, 215, (1957).
- 37) BOSSAK, E.T., WANG, C. and ADLERSBERG, D. : Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 88, 634 (1955); referiert in : Ber. Physiol., 181, 96, (1956).
- 38) DEMANET, J.C., de MEUTTER, R.C. et GEPTS, W. : Acta endocrinol., 27, 281, (1958).
- 39) WHITE, A. and DOUGHERTY, T.F. : Endocrinology, 36, 207, (1945).
- 40) DEMEULENAERE, L. et WIEME, R.J. : Acta Gastro-Enterologica Belgica, 15, 830, (1952).
- 41) SCHEIFFARTH, F., LEGLER, F. und BERG, G. : Zschr. exper. Med., 122, 578, (1954).
- 42) SNELL, R.S., NICOL, T. : Nature 177, 578, (1956); referiert in : Dtsch. med. Wschr., 81, 1139, (1956).
- 43) COTRUFO, P. e DIGILIO, V. : Acta Medica Italica di Malattie Infettive e Parassitarie, 12, 29, (1957).
- 44) WINTHER, C.A., SILBER, R.H. and STOERK, H.C. : Endocrinology, 47, 60, (1950); zitiert nach BJØRNEBOE (Nr. 34 des Literaturverzeichnisses).

- 45) HOCH-LIGETI, C. and IRVINE, K. : Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 87, 324, (1954); referiert in : Ber. Physiol., 177, 41, (1955).
- 46) BERNASCONI, C. : Acta endocrinol., 24, 50, (1957); referiert in : Ber. Physiol., 190, 285, (1957).
- 47) MASON, H.L., POWER, M.H., RYNEARSON, E.H., CIARA-MELLI, L.C., LI, C.H. and EVANS, H.M. : J. Clin. Endocrinol., 8, 1, (1948); zitiert nach BJØRNEBOE et al. (Nr. 34 der Literaturverzeichn.).
- 48) ARMSTRONG jr., S.H. : Clinical ACTH - Sec. Conference, 1, 289, (1951).
- 49) MEHL, J.W. and GOLDEN, F.E. : J. Lab. & Clin. Med., 40, 10, (1952).

Herrn Professor Dr. med. D. J a h n , mit dessen Einverständnis das Thema der Dissertation gewählt wurde, habe ich für die Übernahme des Referats zu danken. Besonders herzlichen Dank möchte ich ihm, als meinem langjährigen klinischen Lehrer, auch an dieser Stelle für meine berufliche Förderung sagen.

Herrn Oberchemierat Dr. K. L i n h a r d t, Vorstand des Chemischen Instituts der Städtischen Krankenanstalten, bin ich für die großzügige Unterstützung hinsichtlich der durchgeführten Labor-Untersuchungen zu besonderem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 3. Mai 1926 wurde ich als Sohn des Stadtamtmanns Daniel Frank und seiner Ehefrau Babette, geb. Kohlbauer in Schwabach geboren. Von 1932 bis 1939 besuchte ich die Volksschule in Schwabach und trat dann in die Aufbauschule Schwabach über, der ich bis 1944 angehörte. Vom Februar 1943 bis Februar 1944 war ich Luftwaffenhelfer. Im September 1944 wurde ich zur Luftwaffe einberufen. Nach der Kapitulation 1945 geriet ich in russische Gefangenschaft, aus der ich im September 1945 entlassen wurde. Am 6. Dezember 1945 erhielt ich von der Aufbauschule Schwabach den Reifevermerk zuerkannt.

Im Wintersemester 1946/47 begann ich mit dem Studium der Medizin zunächst an der Philosophisch-Theologischen Hochschule in Bamberg, wo ich am Ende des ersten Semesters das Reife-Abschlußzeugnis erwarb. Nach dem Sommersemester 1947 bestand ich das "Vorphysikum".

Vom Sommersemester 1948 bis zum Sommersemester 1951 war ich an der Universität Erlangen immatrikuliert. Dort legte ich am 6.4.1949 die ärztliche Vorprüfung und mit dem 31.7.1952 das ärztliche Staatsexamen ab.

Seit dem 1.9.1952 bin ich an der 1. med. Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg tätig, seit Februar 1956 als Stationsarzt. Am 11.7.1960 erfolgte meine Anerkennung als Facharzt für innere Krankheiten.

DRUCK:
LUDWIG MÜLLER
ERLANGEN - UNIVERSITÄTSSTR. 9